AESTIMO

Analiza Problemu Decyzyjnego

TALZENNA (talazoparyb)

w leczeniu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Wersja 1.2
Kraków 2021

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: https://www.aestimo.eu
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.
[redacted]

Wersja 1.2 – ostatnia aktualizacja dnia 8 grudnia 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów ... 5
Streszczenie ... 8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO ... 15
1 Cel opracowania ... 16
2 Opis problemu zdrowotnego ... 16
2.1 Rak piersi (ICD-10: C50) ... 16
2.2 Etiologia i patofizjologia ... 18
2.3 Rozpoznanie ... 20
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie ... 30
2.5 Obraz kliniczny ... 32
2.6 Epidemiologia ... 33
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne ... 36
2.8 Wpływ choroby na jakość życia ... 43
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*) ... 44
2.10 Leczenie raka piersi ... 46
2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe ... 48
2.10.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ... 48
2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne ... 58
2.10.2.1 European School of Oncology i *European Society for Medical Oncology* ... 59
2.10.2.2 European Society for Medical Oncology ... 61
2.10.2.3 National Comprehensive Cancer Network ... 63
2.10.2.4 AGO Breast Committee ... 66
2.10.2.5 *Spanish Breast Cancer Research Group, Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumors* ... 75
2.10.2.6 American Society of Clinical Oncology ... 79
2.10.2.7 National Institute for Health and Care Excellence ... 81
2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych ... 84
3 Wybór populacji docelowej ... 87
4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej ... 89
5 Opis ocenianej interwencji – Talzenna (talazoparyb) ... 97

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego 98
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji 105
6 Rekomendacji agencji HTA 106
6.1 Rekomendacje AOTMiT 106
6.2 Rekomendacje zagraniczne 106
7 Dobór komparatorów 111
8 Dobór punktów końcowych 118
9 Zakres analiz 120
9.1 Analiza kliniczna 120
9.2 Analiza ekonomiczna 122
9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia 123
10 Załączniki 125
10.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej 125
10.2 Opis komparatora – kapecytabina 129
10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora 141
10.3 Opis komparatora – gemcytabina 142
10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora 148
10.4 Opis komparatora – winorelbina 149
10.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora 154
10.5 Opis komparatora – karboplatyna 155
10.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora 160
10.6 Opis komparatora dodatkowego – olaparyb 161
10.6.1 Obecny sposób finansowania komparatora 167
10.7 Leki uwzględnione jako komparatory refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C50) 168
10.8 Aktualnie obowiązujący program lekowy 172
10.9 Wnioskowany program lekowy 201
10.10 Wkład autorów w opracowanie raportu 218
Spis Tabel 219
Spis Wykresów 222
Piśmiennictwo 223

Wykaz skrótów

ABC	Zaawansowany rak piersi (z ang. *advanced breast cancer*)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. *adverse events*)
AGO	*Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie*
AI	Inhibitory aromatazy
AJCC	*American Joint Committee on Cancer*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	*American Society of Clinical Oncology*
AWMSG	*All Wales Medicines Strategy Group*
BCI	*Breast Cancer Index*
BCT	Leczenie oszczędzające piers (z ang. b*reast conserving therapy*)
BIRADS	*Breast Imaging-Reporting And Data System*
BRCA	*Breast Cancer Gene*
CADTH	*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
CEA	Antygen rakowo-płodowy (z ang. *carcinoembryonic antigen*)
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CISH	Chromogenna hybrydyzacja *in situ* (z ang. *chromogenic in situ hybridization*)
CTX	Cyklofosfamid
DCIS	Rak przewodowy *in situ* (z ang. d*uctal carcinoma In situ*)
DOX	Doksorubicyna
DXL	Docetaksel
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. *European Medicines Agency*)
EORTC	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
ER	Receptor estrogenowy
ESMO	*European Society for Medical Oncology*
EUnetHTA	*European Network for Health Technology Assessment*
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. *Food And Drug Administration*)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (z ang. *Fluorescent In Situ Hybrydization*)
G-CSF	Czynniki pobudzające kolonizację granulocytów

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

GEICAM	*Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama*
GnRH	Gonadoliberyna (z ang. *gondotropin-releasing hormone*)
GoR	Siła rekomendacji (z ang. *Grade of Recommendation*)
HAS	*Haute Autorité de Santé*
HER2	Receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. *human epidermal growth factor receptor 2*)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. *health-related quality of life*)
HT	Hormonoterapia
HTA	*Health Technology Assessment*
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. *International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems*)
IHC	Immunohistochemia
IQWiG	*Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCIS	Rak zrazikowy *in situ* (z ang. *Lobular Carcinoma In Situ*)
LoE	Poziom dowodów (z ang. *Level of Evidence*)
MBC	Przerzutowy rak piersi (z ang. *Metastatic Brast Cancer*)
MMG	Mammografia
MPZ	Mapy Potrzeb Zdrowotnych
MRI	Badanie rezonansu magnetycznego
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*
NCPE	*National Centre for Pharmacoeconomics*
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHEJ	Scieżka naprawy poprzez scalanie niehomologicznych końców (z ang. *non-homologous end joining pathway*)
NHS	*National Health Service*
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NOS	Nieokreślony (z ang. *not otherwise specified*)
NST	Rak naciekający bez specjalnego typu (z ang. i*nvasive carcinoma of no special type*)
OFS	Supresja czynności jajników (z ang. *ovarian function suppression*)

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

OS	Przeżycie całkowita (z ang. *overall survival*)
PARP	Polimeraza poli(ADP-rybozy) (z ang. *poly-ADP-ribose polymerase*)
PBAC	*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
PFS	Czas wolny od progresji choroby (z ang. p*rogression-free survival*)
PgR	Receptor progesteronowy
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatorów, punktów końcowych (z ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
PROs	Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta (z ang. p*atient-reported outcomes*)
PTAC	*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PXL	Paklitaksel
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality-adjusted life years*)
QLQ-C30	*Quality of Life Questionnaire Core 30*
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. r*andomized controlled trial*)
RT	Radioterapia
SEOM	*Spanish Society of Medical Oncology*
SMC	*Scottish Medicines Consortium*
SNLB	Biopsja węzła wartowniczego (z ang. s*entinel lymph node biopsy*)
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (z ang. *triple-negative breast cancer*)
TNM	T – guz pierwotny (z ang. *tumor*), N – węzły chłonne (ang. *nodes*), M – przerzuty odległe (z ang. *metastates*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem niniejszego raportu jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) w leczeniu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2* w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Na podstawie kryteriów anatomicznych wyróżnia się pojęcia wczesnego raka piersi, raka miejscowo zaawansowanego (stadium zaawnasowania IIB [T3N0], IIIA-IIIC) oraz raka przerzutowego (stadium zaawansowania IV). Na podstawie innych cech nowotworu, w szczególności ekspresji poszczególnych receptorów, wyróżniane są raki luminalne i nieluminalne. Wśród raków nieluminalnych wyróżniany jest rak trójujemny (TNBC), w przypadku którego nie stwierdza się ekspresji żadnego spośród receptorów ER i PgR oraz nadekspresji HER2.

Przyczyna rozwoju raka piersi nie jest do końca poznana. Za najistotniejszy czynnik ryzyka uważa się starszy wiek, a w dalszej kolejności także m. in. mutacje poszczególnych genów (w tym głównie *BRCA1* i *BRCA2*), rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodym wieku, menarche we wczesnym wieku, późną menopauzę, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwałą hormonalną terapię zastępczą lub antykoncepcję hormonalną oraz występowanie nadwagi lub otyłości.

Znaczącym czynnikiem ryzyka jest mutacja germinalna genów *BRCA1* i *BRCA2*. Rola mutacji białek BRCA1 i BRCA2 w karcynogenezie nie ogranicza się jedynie do zaburzonej naprawy uszkodzeń DNA. Przykładowo, białko BRCA1 uczestniczy w różnych procesach w komórce, zarówno w obrębie jądra komórkowego (m. in. transkrypcja, replikacja DNA, rola w regulacji cyklu komórkowego) jak i w cytoplazmie (regulacja centrosomów, proces apoptozy, mitofagia), a zaburzenia tych procesów mogą w różnych mechanizmach przyczyniać się do nowotworzenia. Obecność tych mutacji zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi ponad 10-krotnie w porównaniu z populacją ogólną.

Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia choroby, typu i stopnia zaawansowania oraz szybkiego wdrożenia skutecznego leczenia. Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. Nowotwór może rosnąć szybko lub rozwijać się miejscowo i powoli, jednak w obu przypadkach doprowadza do destrukcji gruczołu, owrzodzeń i martwicy. Przeżycie zależy też w dużym stopniu od podtypu raka, najlepsze statystyki przeżycia odnotowano w przypadku raka HER2-ujemnego z ekspresją receptorów hormonalnych, a najgorszą prognozę dotyczącą przeżycia cechują się pacjentki z rakiem potrójnie ujemnym.

Istnieją doniesienia o negatywnym wpływie obecności mutacji *BRCA1* w odniesieniu do

przeżycia całkowitego, a dla mutacji *BRCA2* wykazano zwiększoną częstość zgonów związanych z rakiem piersi, lecz nie wykazano różnic dla przeżycia całkowitego. Dodatkowo dla mutacji *BRCA1* charakterystyczne są częste przerzuty trzewne, a dla mutacji *BRCA2* przerzuty do kości oraz wątroby, choć może to być powiązane z charakterystką podtypów raka typowych dla tych mutacji. Ponadto u nosicielek mutacji BRCA1/2 rak piersi występuje w młodszym wieku oraz występuje u nich podwyższone ryzyko późniejszego rozwinięcia raka w drugiej piersi.

Początkowy obraz raka piersi nierzadko jest bezobjawowy, a rozpoznanie schorzenia jest stawiane na podstawie badań obrazowych i histopatologicznych. Wraz z zaawansowaniem choroby pojawiają się inne objawy, w tym wyczuwalny palpacyjnie guz piersi, zmiana kształtu, wielkości lub sprężystości sutka, wciągnięcie skóry lub brodawki, zmiany skórne na brodawce lub wokół niej oraz wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty). U pacjentek z rozpoznaniem raka piersi, w zależności od stadium choroby, mogą pojawić się dolegliwości bólowe piersi, pleców i klatki piersiowej. Wraz z zaawansowaniem choroby dołączają się takie objawy jak utrata masy ciała, kaszel, ból w okolicy dołu pachowego oraz obrzęk górnych kończyn. Późniejsze objawy w raku przerzutowym w dużym stopniu zależą od miejsca przerzutowania.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród kobiet w Polsce. W 2014 roku odnotowano 17 379 zachorowań, co stanowi około 22% ogółu zachorowań na nowotwory. Współczynnik zachorowalności w 2014 roku był oszacowany na 51,6:100 000. Rzadziej obserwuje się występowanie wśród mężczyzn – roczna liczba nowych rozpoznań wynosi około 130. Rak piersi jest drugą najczęstszą (po raku płuca) przyczyną zgonów wśród kobiet w Polsce. Według danych z 2018 r. liczba nowych przypadków raka piersi wynosiła 2 088 849 ogółem na świecie, co stanowiło około 11,6% wszystkich nowotworów. Z kolei odnotowano wtedy 9 555 027 zgonów z przyczyn onkologicznych, z czego 6,6% (626 679) stanowił rak piersi.

Pomimo możliwości leczenia, przerzutowy rak piersi pozostaje w dalszym ciągu uznany za chorobę nieuleczalną z medianą przeżycia całkowitego nie przekraczającą 3 lat oraz wskaźnikiem 5-letniego przeżycia na poziomie około 25%. Uwzględniając paliatywną naturę leczenia zaawansowanego raka piesi, utrzymanie jakości życia na stałym poziomie wśród tych chorych oraz ustąpienie dokuczliwych objawów stanowi nierzadko wiodący cel terapeutyczny. Według doniesień naukowych obserwuje się powolną poprawę w zakresie jakości życia wśród pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi. W ostatnich dekadach odnotowano poprawę przeżycia, która przekładała się na poprawę jakości życia pacjentów w podgrupie chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, wynikającą z dostępności skutecznych terapii. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentek z HER2-ujemnym rakiem piersi możliwości terapeutyczne są znacznie bardziej ograniczone

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Leczenie raka piersi powinno być prowadzone przez wielospecjalistyczny zespół ekspertów. Wyboru odpowiedniej terapii dokonuje się po uwzględnieniu stopnia zaawansowania w oparciu o ocenę kliniczną i patomorfologiczną, z uwzględnieniem typu histologicznego i stopnia złośliwości raka, ekspresji ER/PgR i Ki67 oraz

statusu HER2. Ponadto, należy uwzględnić zaawansowanie guza pierwotnego oraz przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, obecność, lokalizację i rozległość przerzutów w odległych narządach i dolegliwości związane z nowotworem. Leczenie raka piersi opiera się na postępowaniu chirurgicznym, radioterapii i/lub okołooperacyjnym leczeniu systemowym. U większości pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi postępowaniem z wyboru jest wstępne leczenie systemowe, po którym przeprowadza się zabieg chirurgiczny w połączeniu z radioterapią lub radykalną radioterapię. W ramach leczenia systemowego stosuje się takie same metody jak w leczeniu raka piersi pierwotnie operacyjnego. Wybór metody leczenia miejscowego (chirurgia lub radioterapia) zależy od skuteczności odpowiedzi na leczenie systemowe. W leczeniu uogólnionego raka piersi stosuje się systemowe i miejscowe metody leczenia. U większości chorych postępowanie ma charakter paliatywny, a jego głównym założeniem jest wydłużenie życia i poprawa jego jakości.

Uwzględniając rekomendacje towarzystw, aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, dobór komparatorów w głównym badaniu RCT oceniającym efektywność kliniczną talazoparybu, opinie ekspertów oraz propozycje doboru komparatorów we wnioskach refundacyjnych dla talazoparybu przedstawione przez inne agencje HTA, w niniejszym raporcie jako komparatory dla ocenianiej interwencji należy uznać standardową chemioterapię: kapecytabinę, gemcytabinę, winorelbinę i karboplatynę. Karboplatyna, choć nie była stosowana w badaniu EMBRACA, została uwzględniona na podstawie opinii ekspertów. Jako dodatkowy komparator dla ocenialnej interwencji uwzględniono olaparyb, ponieważ jest on zalecany w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej i w przyszłości może być objęty refundacją w uwzględnionym wskazaniu.

Dobór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjentki z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi HER2-ujemnym. Chore muszą mieć również stwierdzoną mutację germinalną genu *BRCA1* lub *BRCA2*. Kryterium włączenia stanowi także wcześniejsze leczenie chemioterapią (o ile chore kwalifikują się do takiego leczenia). Wymagany jest stan sprawności 0-2 wg ECOG oraz brak przeciwskazań wynikających z zapisów rejestracyjnych i wytycznych klinicznych.

Opisane wyżej wnioskowane wskazanie jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Talzenna.

[redacted]

Oceniana interwencja

Interwencją leczniczą we wnioskowanym programie lekowym stanowi terapia systemowa talazoparybem stosowanym doustnie w maksymalnej dawce dobowej 1 mg w monoterapii.

Talazoparyb jest inhibitorem dwóch enzymów: PARP1 i PARP2, uczestniczących w procesach odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA. Lek ten wywołuje działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy: hamowanie aktywności enzymów PARP1 i PARP2, oraz blokowanie ich, co uniemożliwia naprawę, replikację i transkrypcję DNA, a przez to prowadzi do apoptozy i/lub śmierci komórki.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja** (P, z ang. *population*) – [redacted]

[redacted]

- **Interwencja** (**I**, z ang. *intervention*) – talazoparyb stosowany zgodnie z zalecanym dawkowaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- **Komparatory** (**C**, z ang. *comparison*) – chemioterapia standardowa; olaparyb (komparator dodatkowy); dodatkowo celem możliwości oceny wykonania porównania pośredniego włączano badania porównujące olaparyb (stosowany zgodnie z zalecanym dawkowaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego) ze standardową chemioterapią;
- **Punkty końcowe** (**O**, z ang. *outcomes*) – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań** (**S**, z ang. *study design*) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych – dla talazoparybu; badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych – dla olaparybu.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Talzenna w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (*AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012*).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Talzenna w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym proble-

mem zdrowotnym (*MZ 02/04/2012*). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *risk sharing scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Talzenna w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Talzenna jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Talzenna w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na nieoperacyjnego miescowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi HER2-ujemnego z obecną mutacją germinalną *BRCA1/2*.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Talzenna. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia Talzenna. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania

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

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

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2, w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak piersi (ICD-10: C50)

Rak piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego (*Krzemieniecki 2019*).

W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rak piersi jest oznaczony kodem C.50. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację raka piersi wg ICD-10 z podziałem ze względu na lokalizację guza.

Tabela 1. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (*ICD-10 2016*).

ICD-10	Rozpoznanie
C.50	**Nowotwór złośliwy piersi**
C.50.0	Brodawka i otoczka brodawki sutkowej
C.50.1	Centralna część piersi
C.50.2	Kwadrant górny wewnętrzny piersi
C.50.3	Kwadrant dolny wewnętrzny piesi
C.50.4	Kwadrant górny zewnętrzny piersi
C.50.5	Kwadrant dolny zewnętrzny piersi
C.50.6	Część pachowa piersi
C.50.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie piersi
C.50.9	Pierś, umiejscowienie nieokreślone

W 2018 roku WHO opracowało aktualizację klasyfikacji ICD – ICD-11. W tabeli poniżej przedstawiono kody rozpoznań w odniesieniu do raka piersi.

Tabela 2. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (*ICD-11 2018*).

ICD-11	Rozpoznanie
2C60	Rak piersi, typ specjalny
2C61	Inwazyjny rak piersi
2C61.0	Inwazyjny przewodowy rak piersi
2C61.1	Inwazyjny zrazikowy rak piersi
2C61.2	Inwazyjny pleomorficzny zrazikowy rak piersi
2C61.3	Inwazyjny rak piersi z cechami raka przewodowego i zrazikowego
2C61.4	Inwazyjny rak piersi, nieokreślony typ
2C62	Rak zapalny piersi
2C63	Złośliwy guz liściasty piersi
2C64	Lity rak brodawkowaty piersi z cechami inwazji
2C65	Zespół dziedzicznego raka sutka i jajnika
2C6Y	Inne specyficzne nowotwory złośliwe piersi
2C6Z	Złośliwe nowotwory piersi niespecyficzne

Ponadto, w klasyfikacji ICD-11 rozpoznanie można dodatkowo uzupełnić kodem odpowiadającym szczegółowemu umiejscowieniu guza. W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące kodów ICD-11 związanych z lokalizacją nowotworu.

Tabela 3. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca umiejscowienia guza (*ICD-11 2018*).

ICD-11	Rozpoznanie
lokalizacja boczna	
XK9J	obustronna
XK8G	strona lewa
XK9K	strona prawa
XK70	jednostronna, lokalizacja niespecyficzna
XK6G	strona nieokreślona
specyficzna lokalizacja anatomiczna	
XA12C1	pierś
XA5MC5	brodawka sutkowa
XA85A1	gruczoły mleczne
XA2JK3	otoczka sutkowa
XA0US1	centralna część piersi
XA1NS5	górna część piersi

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

ICD-11	Rozpoznanie
XA2Q54	górny zewnętrzny kwadrant piersi
XA3LS6	górny wewnętrzny kwadrant piersi
XA3UY3	dolna część piersi
XA94U2	dolny zewnętrzny kwadrant piersi
XA0VX8	dolny wewnętrzny kwadrant piersi
XA9CM2	boczna część piersi
XA3JH6	przyśrodkowa część piersi
XA3PG5	część pachowa piersi
XA0T50	fałd podsutkowy

W odniesieniu do raka piersi powszechnie stosowana jest klasyfikacja AJCC (VIII edycja), w której stopień zaawansowania klinicznego raka piersi określany jest na dwa sposoby. Pierwszy z nich, anatomiczny, opiera się na cechach T (rozmiar i naciekanie guza), N (obecność przerzutów do węzłów chłonnych) i M (obecność przerzutów odległych) nowotworu. Na podstawie kryteriów anatomicznych wyróżnia się pojęcia wczesnego raka piersi, raka miejscowo zaawansowanego (stadium zaawnasowania IIB [T3N0], IIIA-IIIC) oraz raka przerzutowego (stadium zaawansowania IV). Drugi sposób klasyfikacji uwzględnia dodatkowo ocenę stopnia złośliwości (cecha G), status ekspresji receptorów hormonalnych: estrogenowych (raki ER +/-) i progesteronowych (raki PgR +/-) na powierzchni guza, status receptorów HER2 (raki HER2 +/-) oraz ewentualnie profil molekularny *Oncotype DX*. Na podstawie tych cech nowotworu, w szczególności ekspresji poszczególnych receptorów, wyróżniane są raki luminalne i nieluminalne. Wśród raków nieluminalnych wyróżniany jest rak trójujemny (TNBC), w przypadku którego nie stwierdza się ekspresji żadnego spośród receptorów ER i PgR oraz nadekspresji HER2 (*AJCC 2017*). Istotnym czynnikiem wpływającym na ryzyko wystąpienia raka piersi, a także na prognozę i rodzaj zastosowanego leczenia jest obecność mutacji genów *BRCA1/2* (podział na nowotwory *BRCA* +/-) (*Jassem 2019*). Szczegóły dotyczące klasyfikacji raka piersi opisano w dalszych rozdziałach raportu.

Populację docelową niniejszego raportu stanowią pacjentki z **nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanum lub przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi z obecną mutacją *BRCA1/2*, z lub bez ekspresji receptorów hormonalnych**.

2.2 Etiologia i patofizjologia

Przyczyna rozwoju raka piersi nie jest do końca poznana. Za najistotniejszy czynnik ryzyka uważa się starszy wiek, a w dalszej kolejności:

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

- mutacje poszczególnych genów (w tym głównie *BRCA1* i *BRCA2*);
- rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodym wieku;
- *menarche* we wczesnym wieku;
- późną menopauzę;
- późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka;
- długotrwałą hormonalną terapię zastępczą;
- długotrwałą antykoncepcję hormonalną;
- nadwagę i otyłość;
- ekspozycję na działanie promieniowania jonizującego (radioterapia na obszar klatki piersiowej przed 30 rż);
- niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi (np. atypowa hiperplazja, przedinwazyjny rak zrazikowy piersi) (*Jassem 2019*).

W celu oszacowania indywidualnego ryzyka zachorowania na raka piersi, jedną z pomocnych metod jest **skala Gaila**, uwzględniająca wiek wystąpienia pierwszej miesiączki, liczbę wcześniejszych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek (*Jassem 2019*).

Tabela 4. Grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi/jajnika (*Jassem 2019*).

	Grupa najwyższego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
	> 10x wzrost ryzyka	**4-10 x wzrost ryzyka**
mutacja *BRCA1/2*	potwierdzona	bez potwierdzonej mutacji
wywiad rodzinny	≥ 3 zachorowania u krewnych I lub II stopnia (łącznie z probantką)	2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 rż.
	krewne I stopnia, u których doszło do metachronicznych lub synchronicznych zachorowań na raka piersi i jajnika	–

Znaczącym czynnikiem ryzyka jest mutacja genów *BRCA1* i *BRCA2*. Mutacje te dzielimy na germinalne (dziedziczne) oraz somatyczne (nieprzekazywane potomstwu), jednak mutacje somatyczne są słabiej poznane oraz nie wiadomo, czy ich znaczenie biologiczne jest równoważne do mutacji germinalnych i nie będą poruszane w dalszej części raportu (*Pascual 2019*). Geny *BRCA1/2* kodują białka supresorowe o tożsamych nazwach uczestniczące w naprawie uszkodzeń dwuniciowego DNA. Podkreśla się ich rolę w ścieżce rekombinacji homologicznych (*homologous recombination*), w której jako wzorzec wykorzy-

stywana jest siostrzana chromatyda, co umożliwia naprawę materiału genetycznego o wysokiej wierności (*Chelariu-Raicu 2020*). Białko BRCA1 uczestniczy również w naprawie DNA przez system NHEJ (z ang. *non-homologous end joining pathway*), który może funkcjonować pomimo braku wzorca w postaci drugiej nici DNA (*Faraoni 2018*). Wadą tego systemu jest jednak mniejsza precyzja, co prowadzi do błędów w odtwarzaniu uszkodzonego materiału genetycznego (*Chelariu-Raicu 2020*). Rola mutacji białek BRCA1 i BRCA2 w karcynogenezie nie ogranicza się jedynie do zaburzonej naprawy uszkodzeń DNA. Przykładowo, białko BRCA1 uczestniczy w różnych procesach w komórce, zarówno w obrębie jądra komórkowego (m. in. transkrypcja, replikacja DNA, rola w regulacji cyklu komórkowego) jak i w cytoplazmie (regulacja centrosomów, proces apoptozy, mitofagia), a zaburzenia tych procesów mogą w różnych mechanizmach przyczyniać się do nowotworzenia (*Takaoka 2018*). Mutacje genów *BRCA1/2* odgrywają rolę w powstawaniu wielu nowotworów, jednak największe znaczenie przypisuje im się w przypadku rozwoju raków piersi i jajnika (*Faraoni 2018*). Obecność tych mutacji zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi ponad 10-krotnie w porównaniu z populacją ogólną (*Jassem 2019*). Ryzyko zachorowania na raka piersi w populacji obciążanej mutacją *BRCA1/2* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ryzyko zachorowania na raka piersi u osób z mutacją *BRCA1/2* (*Jassem 2019*).

Mutacja	Ryzyko zachorowania, %			
	Kobiety do 40 r.ż.	Kobiety do 80 r.ż.	Mężczyźni do 40 r.ż.	Mężczyźn do 80 r.ż.
BRCA1	21	56-84	bd.	1,2
BRCA2	17	45-85	bd.	7

2.3 Rozpoznanie

W początkowych stadiach choroby rak piersi często pozostaje bezobjawowy. Podejrzenie nowotworu nasuwa się w momencie stwierdzenia palpacyjnie wyczuwalnego guzka w piersi lub zmiany skórnej, często wykrywanej przez samą chorą. Nierzadko diagnostykę w kierunku raka piersi rozpoczyna się od stwierdzenia zmiany w mammografii wykonanej w ramach badań przesiewowych. Rozpoznanie potwierdza się badaniem cytologicznym lub histologicznym materiału pobranego drogą biopsji: aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej (*Krzemieniecki 2019*).

Wśród badań pomocniczych mających na celu określenie stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej wykonuje się badania laboratoryjne i obrazowe opisane dokładniej poniżej. Wśród badań pomocniczych stosowanych w celu rozpoznania raka piersi stosuje się wymienione w tabeli poniżej:

Tabela 6. Badania pomocnicze wykorzystywane w celu rozpoznania raka piersi.

Badanie pomocnicze	Charakterystyka
mammografia	Podstawowe badanie służące do rozpoznania raka piersi; główne cechy zmiany, które powinny nasunąć podejrzenie raka piersi to: nieostro odgraniczone zagęszczenia tkanek miękkich, tworzące najczęściej tzw. guzki spikularne (nieregularny środek i liczne wypustki), które u blisko 90% świadczą o raku inwazyjnym oraz mikrozwapnienia, obecne w około 60% przypadków raka piersi, o złośliwym charakterze zmiany świadczą mikrozwapnienia linearne lub grudkowe, natomiast zwapnienia w obrębie skóry i naczyń lub duże, dobrze odgraniczone zwapnienia pierścieniowate, plamiste, okrągłe lub owalne nie sugerują rozpoznania raka piersi (*Krzemieniecki 2019*); badanie MMG (z ang. *mammography*) jest wykonywane w dwóch podstawowych projekcjach (skośnej i górno-dolnej) (*Jassem 2019*); przesiewowe wykonywanie mammografii jest zalecane przez większość towarzystw naukowych na świecie, rekomendacje te różnią się jednak w zakresie wieku, w którym powinno się rozpocząć i kończyć badania kontrolne, a także częstotliwości ich wykonywania. W warunkach polskich realizowany jest program profilaktyki onkologicznej skierowany do pacjentek w wieku 50-69 lat, którym przysługuje bezpłatne badanie mammograficzne piersi co dwa lata (lub co rok jeśli występują czynniki ryzyka rozwoju raka piersi) (*MZ 2018*).
USG	Badanie stanowiące uzupełnienie mammografii. Ultrasonografia umożliwia diagnostykę różnicową torbieli i włókniakogruczolaków, przydatne do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (szczególnie u młodych kobiet), u których ocena mammografii jest utrudniona (*Krzemieniecki 2019*).
MRI	Badanie obrazowe o największej czułości (około 95%), stosowane standardowo u kobiet z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (tj. u chorych z mutacją genów *BRCA1* i *BRCA2*), jak również o pacjentek z podejrzeniem raka piersi, które w przeszłości były poddane operacji plastycznej piersi (np. implantacja protezy). Rola MRI stopniowo się zwiększa, szczególnie ze względu na szczegółowe obrazowanie rozległości naciekania nowotworu w przypadku pacjentów, u których wyniki wcześniejszych badań (mammografia, USG) są rozbieżne. Ponadto, MRI znajduje zastosowanie w różnicowaniu wznowy miejscowej i nietypowych zmian popromiennych (*Krzemieniecki 2019*).
badanie patomorfologiczne	klasyfikacja histologiczna raka piersi obejmuje dwa typy: ▪ rak przedinwazyjny – stanowiący około 20% przypadków, przewodowy (DCIS) i zrazikowy (LCIS); ▪ rak inwazyjny (naciekający) – dotyczący około 80% chorych: inwazyjny bliżej nieokreślony (NOS, z ang. *not otherwise specified*), zrazikowy, rdzeniasty, śluzotwórczy, cewkowy, inne rzadkie typy. Lepszym rokowaniem cechują się raki: rdzeniasty, śluzotwórczy i cewkowy. Rak zrazikowy charakteryzuje się trudnościami diagnostycznymi, ponieważ bardzo rzadko towarzyszą mu mikrozwapnienia (*Krzemieniecki 2019*);
badania molekularne	Mają na celu określenie podtypu raka: luminalny A, luminalny B, HER2+ nieluminalny oraz potrójnie ujemny. Powyższy podział jest podstawą nowoczesnych, zindywidualizowanych technologii leczenia systemowego (*Krzemieniecki 2019*);
badania laboratoryjne	Możliwe jest oznaczenie markerów raka piersi jak np. CA 15.3 lub CEA, jednak powyższe badania nie są zaleca w rutynowej praktyce klinicznej (*Krzemieniecki 2019*).

W tabeli poniżej przedstawiono kategorie końcowych wniosków według systemu BIRADS (dotyczy MMG, USG, MR) (*Jassem 2019*).

Tabela 7. Kategorie końcowych wniosków według systemu BIRADS (*Jassem 2019*).

Kategoria	Opis	Uwagi
0	Ocena niekompletna	Należy wykonać dodatkowe badania i porównać je z wcześniejszymi badaniami
1	Prawidłowy obraz piersi	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa – 0%
2	Zmiana łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa – 0%
3	Zmiana prawdopodobnie łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa nie przekracza 2%. Standardowym postępowaniem jest obserwacja i badania kontrolne. BIRADS 3 w MMG i USG jest obecnie wskazaniem do wykonania badania kontrolnego po 6 miesiącach i jeżeli zmiana jest stabilna – po kolejnych 6 miesiącach, a następnie po 12 miesiącach i kolejnych 12 miesiącach. Dla kategorii BIRADS 3 w badaniu MR zaleca się kontrolne badanie po 2-3 miesiącach.
4	Zmiana podejrzana	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa zawiera się w granicach 2-95%, zalecana weryfikacja mikroskopowa. W MMG i USG kategorię 4 dzieli się na 3 podkategorie: ▪ 4A – prawdopodobieństwo zmiany złośliwej > 2% do ≤ 10% ▪ 4B – prawdopodobieństwo zmiany złośliwej > 10% do ≤ 50% ▪ 4C – prawdopodobieństwo zmiany złośliwej > 50% do ≤ 95%
5	Zmiana złośliwa	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa przekracza 95%. Konieczna weryfikacja mikroskopowa. Ujemny wynik badania mikroskopowego nie wyklucza złośliwego charakteru zmiany i nie zwalnia z konieczności wykonania zabiegu operacyjnego. Jeśli przewiduje się zastosowanie indukcyjnego leczenia systemowego, konieczne jest uzyskanie rozpoznania histopatologicznego na podstawie materiału pochodzącego z biopsji gruboigłowej, biopsji wspomaganej próżnią lub otwartej. Umożliwia to określenie cech morfologicznych nowotworu (stopień zróżnicowania, obecność ER/PgR i HER2), decydujących o wyborze metody leczenia.
6	Rozpoznany rak piersi	Rak piersi potwierdzony w biopsji przeprowadzonej przed wykonaniem ocenianego badania piersi MMG, USG czy MR.

W opisie badania obrazowego piersi powinna się dodatkowo znaleźć informacja o budowie gruczołu, a w badaniu MR także informacja o wzmocnieniu kontrastowym podścieliska. Według systemu ACR wyróżnia się cztery podtypy budowy piersi (gęstość piersi), uwzględniające stosunek ilości tkanki tłuszczowej do tkanki włóknisto-gruczołowej:

- Typ A – budowa tłuszczowa; pierś niemal w całości zbudowana z tkanki tłuszczowej;
- Typ B – obecne rozsiane obszary o gęstości tkanki włóknisto-gruczołowej;
- Typ C – piersi nierównomiernie „gęste”, z obszarami gęstej tkanki, która może przesłaniać małe zmiany ogniskowe;
- Typ D – piersi bardzo „gęste”, czułość MMG obniżona (*Spak 2017*).

Podstawę rozpoznania raka piersi stanowi diagnostyka patomorfologiczna, która pozwala na ustalenie zaawansowania nowotworu, ryzyka nawrotu oraz ułatwia podjęcie decyzji, co do najbardziej skutecznej metody leczenia systemowego. Ostateczne rozpoznanie raka piersi jest stawiane na podstawie badania

mikroskopowego. Materiał do badania może być uzyskany drogą biopsji pod kontrolą MMG, MR lub USG. Zalecaną metodą pobrania próbki jest biopsja gruboigłowa, ale jeśli jest to niemożliwe – dopuszcza się przeprowadzenie aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej. Należy jednak pamiętać, że przy planowanym wstępnym leczeniu systemowym konieczne jest wykonanie biopsji gruboigłowej lub otwartej biopsji z oceną stanu receptorów hormonalnych (estrogenowych i progesteronowych), ekspresji HER2 i Ki67 (*Jassem 2019*).

Zmiany rozrostowe piersi poddano klasyfikacji uwzględniającej struktury gruczołowe piersi. W tabeli poniżej przedstawiono uproszczoną klasyfikację WHO nowotworów piersi (*Jassem 2019*).

Tabela 8. Uproszczona klasyfikacja WHO nowotworów piersi z 2019 r. (*Tan 2020*).

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
Gruczolistość i łagodne zmiany stwardniające	▪ Gruczolistość stwardniająca ▪ Gruczolistość apokrynowa ▪ Blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca ▪ Gruczolistość mikrogruczołowa
Łagodne nabłonkowe proliferacje i prekursory	▪ Zwykła hiperplazja przewodowa ▪ Zmiany walcowatokomórkowe (w tym płaska atypia nabłonkowa) ▪ Atypowa hiperplazja przewodowa
Gruczolaki	▪ Gruczolak cewkowy NOS ▪ Gruczolak mleczny ▪ Gruczolak przewodowy NOS
Guzy nabłonkowo-mięśniowo-nabłonkowe	▪ Gruczolak wielopostaciowy ▪ Adenomyoepithelioma NOS ▪ Adenomyoepithelioma z rakiem ▪ Rak nabłonkowo-mięśniowonabłonkowy
Nowotwory brodawkowate	▪ Brodawczak wewnątrzprzewodowy ▪ Rak przewodowy *in situ*, brodawkowy ▪ Otorebkowany rak brodawkowy ▪ Otorebkowany rak brodawkowy z naciekaniem ▪ Lity rak brodawkowy *in situ* ▪ Lity rak brodawkowy z naciekaniem ▪ Wewnątrzprzewodowy rak gruczołowy brodawkowy z naciekaniem
Nienaciekająca neoplazja zrazikowa	▪ Atypowa hiperplazja zrazikowa ▪ Rak zrazikowy *in situ* NOS ▪ Klasyczny rak zrazikowy *in situ* : typ A i typ B ▪ Florid lobular carcinoma, *in situ* ▪ Rak zrazikowy *in situ*, pleomorficzny
Rak przewodowy *in situ* (DCIS)	▪ Rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS o DCIS z niskim stopniem jądrowym

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
	○ DCIS ze średnim stopniem jądrowym ○ DCIS z wysokim stopniem jądrowym
Naciekający rak piersi	▪ Rak naciekający przewodu NOS (z ang. *invasive duct carcinoma* NOS) ▪ Rak onkocytarny ▪ Rak bogatotłuszczowy ▪ Rak bogatoglikogenowy ▪ Rak łojowy ▪ Rak zrazikowy NOS ▪ Rak cewkowy ▪ Rak sitowaty NOS ▪ Gruczolakorak śluzowy ▪ Torbielakoogruczolakorak śluzowy NOS ▪ Rak mikrobrodawkowy naciekający piersi ▪ Gruczolakorak apokrynowy ▪ Rak metaplastyczny NOS
Nowotwory rzadkie i typu gruczołu ślinowego	▪ Acinar cell carcinoma ▪ Adenoid cystic carcinoma ▪ Klasyczny adenoid cystic carcinoma ▪ Lito-bazaloidny adenoid cystic carcinoma ▪ Adenoid cystic carcinoma z transformacją *high-grade* ▪ Rak wydzielniczy ▪ Rak mukoepidermalny ▪ Gruczolakorak polimorficzny (złośliwy tumor mixtus) ▪ Rak wysokokomórkowy z odwróconą polaryzacją
Nowotwory neuroendokrynne	▪ Nowotwór neuroendokrynny NOS ▪ Nowotwór neuroendokrynny, stopień 1 ▪ Nowotwór neuroendokrynny, stopień 2 ▪ Rak neuroendokrynny NOS ▪ Rak neuroendokrynny, drobnokomórkowy ▪ Rak neuroendokrynny, wielkokomórkowy
Nowotwory włóknistonabłonkowe i błędniaki (hamartoma) piersi	▪ Błędniak (hamartoma) ▪ Gruczolakowłókniak NOS ▪ Guz liściasty NOS ▪ Periductal stromal tumor ▪ Guz liściasty łagodny ▪ Guz liściasty graniczny ▪ Guz liściasty złośliwy
Nowotwory brodawki piersiowej	▪ Syringoma NOS ▪ Gruczolak brodawki piersiowej ▪ Choroba Pageta
Nowotwory mezenchymalne piersi	▪ Nowotwory naczyniowe ▪ Nowotwory fibroblastyczne i miofibroblastyczne ▪ Nowotwory osłonek nerwów obwodowych

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
	▪ Nowotwory mięśni gładkich ▪ Nowotwory komórek tłuszczowych ▪ Inne nowotwory mezenchymalne i stany nowotworowopodobne
Nowotwory hematolimfoidalne piersi	▪ MALT lymphoma ▪ Folicular lymphoma NOS ▪ Diffuse large B-cel lymphoma NOS ▪ Burkitt lymphoma NOS/Acute leukemia, Burkitt type ▪ Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma
Nowotwory piersi u mężczyzn	▪ Gynecomastia ▪ Florid gynecomastia ▪ Fibrous gynecomastia ▪ Rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS ▪ Rak przewodowy *in situ* ▪ Rak zrazikowy *in situ* ▪ Choroba Pageta brodawki piersiowej ▪ Naciekający rak przewodowy NOS

Do zmian prekursorowych zalicza się przewodowe i zrazikowe raki *in situ*. Rozpoznaniu DCIS powinno towarzyszyć podanie stopnia atypii jądrowej oraz podtypu histopatologicznego, wymiaru zmiany, szerokości marginesów chirurgicznych i obecności martwicy. LCIS jest rozrostem końcowych odcinków układu przewodowo-zrazikowego. Nie jest jednak nowotworem ani stanem przedrakowym, natomiast wyraźnie zwiększa ryzyko wystąpienia naciekającego raka piersi w przyszłości (*Jassem 2019*).

Wśród nowotworów naciekających raka piersi najczęściej obserwuje się postać bez specjalnego podtypu (NST) – 70-80%. W celu bardziej szczegółowego odzwierciedlenia biologicznych cech raków piersi dodatkowo podaje się stopień ich histologicznej złośliwości (z ang. *grade*). Obecnie zarówno WHO, jak i eksperci AJCC zalecają stosowanie powyższej oceny na podstawie klasyfikacji Blooma-Richardsona-Scarffa w modyfikacji Elstona i Ellisa (*Jassem 2019*). W tabeli poniżej zawarto kryteria niniejszej klasyfikacji.

Tabela 9. Ocena stopnia histologicznej złośliwości (*Jassem 2019*).

Cecha	Wynik
Formowanie cewek	
> 75 %	1
10-75 %	2
< 10%	3
Polimorfizm jądrowy (stopień atypii jąder)	
Małe, regularne, jednorodne	1

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Cecha	Wynik
Umiarkowanie powiększone i niejednorodne	2
Wyraźnie pleomorficzne	3
Liczba figur podziału komórek raka	
Zależy od wielkości pola widzenia mikroskopu	0 – 3
Ostateczna ocena stopnia złośliwości obejmująca zsumowanie powyższych wyników	
Stopień 1 (Grade 1)	3 – 5
Stopień 2 (Grade 2)	6 – 7
Stopień 3 (Grade 3)	8 – 9

Wśród nowotworów naciekających, najczęściej występujących, o korzystnym rokowaniu wyróżnia się raki cewkowe, sitowate, śluzowe i rdzeniaste. Typowa struktura w obrazie mikroskopowym musi obejmować co najmniej 90% utkania, aby móc postawić rozpoznanie (*Jassem 2019*). Zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO z 2019 r. nie wyróżnia się już raka rdzeniastego jako osobnego typu histopatologicznego. Raki o takiej morfologii stanowią obecnie spektrum raka naciekającego przewodu i należą do tzw. specjalnych wzorów morfologicznych jako wzór rdzeniasty. Rolę rokowniczą dla raków o takiej morfologii przejęło określanie limfocytów naciekających nowotwór (TILs, z ang. *tumor infiltrating lymphocytes*); wysokie wartości TILs (> 60%) obejmują raki dawniej należące do typu rdzeniastego. TILs zaleca się oceniać w każdym przypadku raka naciekającego (*Tan 2020*).

Ważnym elementem diagnostyczno-terapeutycznym wśród pacjentek z rakiem piersi jest ocena stanu receptorów hormonalnych. Odczyn ≥ 1% komórek raka z obecnością receptorów hormonalnych jest traktowany jako dodatni i umożliwia zakwalifikowanie do leczenia hormonalnego. Stwierdzenie ekspresji receptorów wiąże się z mniejszą wrażliwością na chemioterapię, ale lepszym rokowaniem. Brak obecności receptorów oznacza, że rak jest niepodatny na leczenie hormonalne. Metodą służącą do określenia ekspresji receptorów hormonalnych jest IHC (metoda immunohistochemiczna). W tym celu używa się materiału tkankowego utrwalonego w buforowanej formalinie i w parafinie. Powyższe receptory można oznaczyć również w materiale pochodzącym z biopsji cienkoigłowej, jednak badanie to jest mniej wiarygodne. Stan ekspresji HER2 również jest oceniany metodą IHC, jednak w tym celu stosuje się wyłącznie materiał tkankowy uzyskany za pomocą biopsji gruboigłowej lub wyciętego fragmentu guza. Celem oceny ekspresji HER2 stosuje się 4-stopniową skalę zalecaną przez *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (*Jassem 2019*). Szczegółowe kryteria skali oceny statusu receptorowego HER2 zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO z 2018 r. (*Wolff 2018*).

Wynik	Interpretacja
0	**WYNIK UJEMNY**
1+	
2+	**WYNIK NIEJEDNOZNACZNY (GRANICZNY)** Słabe lub średnie całkowite wybarwienie błonowe w ≥ 10% komórek raka naciekającego lub silne całkowite wybarwienie błonowe w < 10% komórek naciekającego raka Wymaga dalszego postępowania diagnostycznego – ocena metodą ISH^ z tego samego materiału lub ponowna ocena IHC, lub ISH^ z innego materiału z badanego nowotworu
3+	**WYNIK DODATNI** Silne całkowite wybarwienie błonowe w ≥ 10% komórek raka naciekającego

^ wymaga oceny liczby kopii genu *HER2* metodą hybrydyzacji *in situ* – FISH (z ang. *fluorescent in situ hybridization*) lub CISH (z ang. *chromogenic in situ hybridization*).

W przypadku wyników granicznych (niejednoznacznych) zaleca się wykonanie oceny liczby kopii genu *HER2* metodą hybrydyzacji *in situ* (*Jassem 2019*). Szczegółowe informacje dotyczące oceny receptora HER2 metodami ISH zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 11. Ocena stanu receptora HER2 metodami hybrydyzacji *in situ* (*Jassem 2019*).

Wynik	Dla pojedynczej sondy	Dla podwójnej sondy
Ujemny (bez amplifikacji)	Średnia liczba kopii genu *HER2* < 4,0 sygnałów/komórkę	Wskaźnik HER2/CEP17 < 2,0 i średnia liczba kopii genu *HER2* < 4,0 sygnałów/komórkę
Niejednoznaczny[1]	Średnia liczba kopii genu *HER2* ≥ 4,0 i < 6,0 sygnałów/komórkę[1]	Wskaźnik HER2/CEP17 < 2,0 i średnia liczba kopii genu *HER2* ≥ 4,0 do < 6,0 sygnałów/komórkę
Dodatni (z amplifikacją)	Średnia liczba kopii genu *HER2* ≥ 6,0 sygnałów/komórkę[2]	Wskaźnik HER2/CEP17 ≥ 2,0[2], bez względu na średnią liczbę kopii henu *HER2* lub średnia liczba kopii genu *HER2* ≥ 6,0 sygnałów na komórkę, bez względu na wskaźnik HER2/CEP17

[1] należy przeprowadzić ponowną ocenę metodą ISH w tym samym materiale lub wykonać nowe badanie IHC lub ISH w innym materiale z badanego nowotworu;
[2] ocenione w homogennej i ciągłej populacji w 10% lub więcej komórek raka naciekającego.

Istotnym z punktu widzenia rokowniczego jest ocena wskaźnika proliferacji Ki67. Analiza polega na określeniu w mikroskopie świetlnym odsetka jąder komórek raka wybarwionych przy użyciu przeciwciała Ki67. Na ogół wartość graniczną dla dodatniego odczynu ustala się na poziomie 20-29%. Materiałem służącym do oceny proliferacji Ki67 może być próbka pobrana podczas biopsji gruboigłowej, natomiast jeśli preparatnie jest w pełni reprezentatywny lub uszkodzony konieczna jest ocena z wykorzystaniem materiału pooperacyjnego lub z ponownej biopsji (*Jassem 2019*).

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny i „typu normalnej piersi" (*Jassem 2019*). W tabeli poniżej zestawiono definicje poszczególnych podtypów raka piersi.

Tabela 12. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów (*Jassem 2019*).

Cecha	Luminalny rak piersi				Rak trójujemny
	Luminalny A	Luminalny B	HER2-dodatni rak piersi		
			Luminalny	Nieluminalny	
ER	+	+	+	–	–
PgR	+	Każdy	Każdy	–	–
HER2	–	–	+	+	–
Ki67	< 20%	≥ 20%	Każdy	Każdy	Każdy

Ważną rolę odgrywają badania genetyczne w kierunku mutacji *BRCA1/2*, które należy wykonywać u kobiet, u których prawdopodobieństwo obecności tych mutacji wynosi co najmniej 10%. W warunkach polskich badania przesiowowe najczęściej obejmują następujące mutacje genu *BRCA1*: p.Cys61Gly (c.181T>G, 300T/G), p.Gln1756Profs*74 (c.5266dup, 5382insC), p.Glu1346Lysfs (c.4035delA, 4153delA), p.Glu23Valfs (c.68_69delAG), p.Ser1253Argfs (c.3756_3759delGTCT). Badania te można przeprowadzić w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych Ministerstwa zdrowia u wybranych pacjentek:

- wszystkich z rakiem jajnika/jajowodu/otrzewnej;
- wszystkich chorych na raka piersi;
- krewnych I/II stopnia chorych na raka piersi/jajnika, jeśli mutacja nie została ustalona i nie ma możliwości rozpoczęcia diagnostyki w jej kierunku od chorej (*MZ 2020*).

W przypadku szczególnego obciążenia wywiadem rodzinnym i niewykrycia nosicielstwa mutacji u chorej z rakiem piersi/jajnika w ramach Programu można wykonać również badanie genetycznę metodą NGS (*next generation sequencing*) w kierunku mutacji *BRCA1/2*. Badanie to można wykonać w przypadku:

- chorej z rozpoznanym rakiem piersi/jajnika posiadającej co najmniej dwie krewne I/II stopnia z rakiem piersi/jajnika, gdy przy czym co najmniej jedna z krewnych zachorowała przed 50 r.ż.;
- chorej, u której rozpoznano raka piersi przed 50 rż. lub raka jajnika w dowolnym wieku i posiada ona spokrewnioną osobę I i/lub II stopnia, u której rozpoznano raka piersi (rak piersi u mężczyzn) i/lub raka jajnika;
- chorej, u której rozpoznano raka piersi i raka jajnika lub obustronnego raka piersi, w tym co najmniej jednym przypadku zdarzenie to nastąpiło poniżej 50 rż.;

- chorej, u której rozpoznano raka jajnika i posiada ona przynajmniej jedną krewną, u której raka piersi wykryto przed 50. rż. lub u której rozpoznano raka jajnika (*MZ 2020*).

W celu dokładniejszej oceny prognozy i efektów terapii u danej pacjentki można wykonać badanie ekspresji genów. Zalecane jest m. in. wykonanie badania RT-PCR 21-genów w przypadku raka piersi HER2-ujemnego z ekspresją receptorów hormonalnych (HR [+]) (kategoria 1) w celu oceny ryzyka nawrotu (*NCCN 1.2022*). Testy ekspresji genów, których wykonanie można rozważyć u wybranych podgrup pacjentek, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Testy ekspresji genów stosowane u chorych z rakiem piersi (*NCCN 1.2022*).

Test	Wartość predykcyjna	Wartość prognostyczna	Kategoria preferencji NCCN	Kategoria dowodów i konsensus NCCN
Badanie 21 genów (*Oncotype Dx*) (pN0- brak zajęcia węzłów chłonnych)	tak	tak	preferowany	1
Badanie 21 genów (*Oncotype Dx*) (pN1- zajęcie 1-3 węzłów chłonnych)	tak	tak	po menopauzie: preferowany	1
			przed menopauzą: inna	2A
Badanie 70 genów *(MammaPrint*) (bez zajęcia węzłów chłonnych lub zajęcie 1-3 węzłów chłonnych)	nie określono	tak	inna	1
Badanie 50 genów (Prosigna) (bez zajęcia węzłów chłonnych lub zajęcie 1-3 węzłów chłonnych)	nie określono	tak	inna	2A
Badanie 12 genów (*EndoPredict*) (bez zajęcia węzłów chłonnych lub zajęcie 1-3 węzłów chłonnych)	nie określono	tak	inna	2A
Breast Cancer Index (BCI)	tak dla korzyści z wydłużonej hormonoterapii adjuwantowej	tak	inna	2A

Wśród badań pomocniczych mających na celu określenie stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej wykonuje się badania laboratoryjne i obrazowe opisane dokładniej poniżej. Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM przedstawionej w tabeli poniżej (*Krzemieniecki 2019*). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową klasyfikację kliniczną zaawansowania raka piersi. Kolorem niebieskim zaznaczono stadia właściwe dla populacji docelowej niniejszego raportu.

Tabela 14. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (rewizja 8. TNM z 2017 r.) (*Krzemieniecki 2019*).

Anatomiczny stopień zaawansowania^		TNM	Opis
0 (*in situ*)		Tis, N0, M0	**Cecha T:** **T0** – nie stwierdza się guza pierwotnego **Tis** – rak przedinwazyjny (*in situ*): rak przewodowy (DCIS, z ang. *ductal carcinoma in situ*), choroba Pageta bez towarzyszącego ogniska raka naciekającego lub *in situ* w gruczole piersiowym **T1** – guz ≤ 2 cm (T1mi ≤ 1 mm, T1a > 1 mm i ≤ 5 mm, T1b > 5 mm i ≤ 10 mm, T1c > 10 mm i ≤ 20 mm) **T2** – guz > 2 cm i ≤ 5 cm **T3** – guz > 5 cm **T4** – guz każdej wielkości naciekający ścianę klatki piersiowej lub skórę (tj. owrzodzenie skóry lub makroskopowe guzki w skórze*, zmiany te mogą występować w każdym innym stopniu zaawansowania T1-3) **T4a** – naciekanie ściany klatki piersiowej (naciekanie mięśni piersiowych nie oznacza naciekania ściany klatki piersiowej) **T4b** – naciekanie skóry (bez obrazu raka zapalnego) **T4c** – łącznie obecność cech charakteryzujących T4a i T4b **T4d** – obraz raka zapalnego **Cecha N:** **N0** – nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych (przy wycięciu ≥ 10 węzłów chłonnych) **N1** – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły ruchome (**N1mi** – mikroprzerzut [średnia 0,2-2mm] **N2** – 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**) **N3** – 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**) **Cecha M:** **M0** – 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 **M1** – stwierdza się przerzuty odległe
I (stadium miejscowe)	IA	T1, N0, M0	
	IB	T0, N1mi, M0 T1, N1mi, M0	
II (stadium regionalne wczesne)	IIA	T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0	
	IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0	
III (stadium regionalne późne)	IIIA	T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0	
	IIIB	T4, N0-2, M0	
	IIIC	T1-4, N3, M0	
IV (stadium uogólnione)		T1-4, N1-3, M1	

^ 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;

* za naciekanie skóry nie uważa się: zaciągnięcia skóry, wciągnięcia brodawki i innych niewymienionych jako naciekanie.

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia choroby, typu i stopnia zaawansowania oraz szybkiego wdrożenia skutecznego leczenia. Do najważniejszym czynników o znaczeniu rokowniczym zalicza się:

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

- wielkość guza;
- typ histologiczny raka i jego stopień złośliwości;
- obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami;
- stan receptorów hormonalnych (ER i PgR) – ekspresja receptorów hormonalnych wiąże się z wrażliwością na hormonoterapię, niepodatnością na chemioterapię oraz ogólnym lepszym rokowaniem;
- naciekanie okołoguzkowych naczyń chłonnych i żylnych;
- ekspresja HER2 – historycznie obecność nadekspresji białka HER2 wiązało się z niekorzystnym rokowaniem, jednak po wprowadzeniu skutecznych terapii anty-HER2 rokowanie jest co najmniej analogiczne, jak w przypadku raków HER2-ujemnych;
- wskaźnik proliferacji Ki67;
- podtyp biologiczny (*Jassem 2019*).

Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. Nowotwór może rosnąć szybko lub rozwijać się miejscowo i powoli, jednak w obu przypadkach doprowadza do destrukcji gruczołu, owrzodzeń i martwicy (*Krzemieniecki 2019*).

Odsetek 5-letnich przeżyć jest różny w zależności od stopnia zaawansowania: w I stopniu wynosi aż 95%, a w stopniu IV < 5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce oszacowano na 74% (*Krzemieniecki 2019*).

Przeżycie zależy też w dużym stopniu od podtypu raka, najlepsze statystyki przeżycia odnotowano w przypadku raka HER2-ujemnego z ekspresją receptorów hormonalnych: 5-letnie przeżycie w stadium zlokalizowanym wyniosło 100,0%, w stadium przerzutów regionalnych 89,9% a w stadium przerzutowym 30,4%. Najgorszą prognozę dotyczącą przeżycia cechują się pacjentki z rakiem potrójnie ujemnym, w tym przypadku 5 lat przeżywa 91,2% pacjentek w stadium lokalnym, 65,0% w stadium przerzutów regionalnych oraz jedynie 11,5% w stadium przerzutowym (*NIH 2017*).

Dane dotyczące wpływu mutacji *BRCA1/2* na przeżycie są niejednoznaczne. Istnieją doniesienia o negatywnym wpływie obecności mutacji *BRCA1* w odniesieniu do przeżycia całkowitego, a dla mutacji *BRCA2* wykazano zwiększoną częstość zgonów związanych z rakiem piersi, lecz nie wykazano róznic dla przeżycia całkowitego. Zróżnicowany wpływ na przeżycie może być częściowo wyjaśnione faktem, że w przypadku obecności mutacji *BRCA1* częste jest występowanie fenotypu raka trójujemnego o niskim stopniu

zróżnicowania, a dla mutacji *BRCA2* charakterystyczny jest rak piersi z ekspresją receptorów estrogenowych (rzadziej progesteronowych) i HER2-ujemny (*Song 2020*), a także o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (*Baretta 2016*). U pacjentek ze stwierdzoną mutacją *BRCA1/2* często występują przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkowo dla mutacji *BRCA1* charakterystyczne są częste przerzuty trzewne, a dla mutacji *BRCA2* przerzuty do kości oraz wątroby, choć może to być powiązane z charakterystyką podtypów raka typowych dla tych mutacji (*Song 2020*). Ponadto u nosicielek mutacji *BRCA1/2* rak piersi występuje w młodszym wieku oraz występuje u nich podwyższone ryzyko późniejszego rozwinięcia raka w drugiej piersi (*Basu 2015*). W przypadku stwierdzenia występowania tych mutacji możliwe jest zastosowanie profilaktyki chirurgicznej w postaci amputacji piersi lub obustronnego usunięcia przydatków (*Jassem 2019*). Należy jednak zwrócić uwagę, że według najnowszych doniesień literaturowych obustonne usunięcie przydatków nie ma wpływu na ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA1*, natomiast zmniejsza po 5 latach o około 5% ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA2* (*Mavaddat 2020*).

U chorych na raka trójujemnego większy odsetek TILs ma korzystne znaczenie rokownicze, ale nie jest czynnikiem predykcyjnym. Inne czynniki predykcyjne ocenia się wyłącznie w ramach kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie. Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1, z ang. *programmed death receptor ligand 1*) na immunokompetentnych komórkach w mikrośrodowisku guza jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia inhibitorem PD-L1 — atezolizumabem (Sch*mid 2018*). Obecność dziedzicznych mutacji *BRCA1* i *BRCA2* stanowi natomiast czynnik predykcyjny korzyści dla inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP, z ang. *poly ADP-ribose polymerase*) (*Robson 2019*).

2.5 Obraz kliniczny

Początkowy obraz raka piersi nierzadko jest bezobjawowy, a rozpoznanie schorzenia jest stawiane na podstawie badań obrazowych i histopatologicznych. W takim stadium nowotworu leczenie jest wysoce skuteczne, jednak rzadko wdrażane ze względu na niemy obraz kliniczny. Wraz z zaawansowaniem choroby pojawiają się objawy:

- wyczuwalny palpacyjnie guz piersi;
- zmiana kształtu, wielkości lub sprężystości sutka;
- wciągnięcie skóry lub brodawki;
- zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;

- wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
- zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”);
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenie skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym (*Krzemieniecki 2019*).

U pacjentek z rozpoznaniem raka piersi, w zależności od stadium choroby, mogą pojawić się dolegliwości bólowe piersi, pleców i klatki piersiowej. Ponadto, u niektórych dochodzi do zakażenia gruczołu sutkowego, co skutkuje obrzękiem, zaczerwienieniem i ociepleniem okolicy piersi. Część chorych skarży się na ból mięśniowo-szkieletowy. Dane literaturowe wskazują na występowanie niespecyficznych objawów takich jak duszność, zmęczenie, osłabienie. Mogą dołączać się takie objawy jak utrata masy ciała, kaszel, ból w okolicy dołu pachowego oraz obrzęki kończyn górnych (szczególnie po zabiegach operacyjnych) (*Koo 2017*).

Późniejsze objawy w raku przerzutowym w dużym stopniu zależą od miejsca przerzutowania. Przykładowo dla przerzutów do układu kostnego charakterystyczny jest ból w kościach, mogący ograniczać ruch i wybudzać chorą w nocy. Przerzuty do wątroby powodują utratę masy ciała, przewlekłe zmęczenie oraz uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej. Dodatkowym objawami może być także utrata apetytu, żółtaczka oraz wodobrzusze. Przerzuty do płuc mogą wywoływać uczucie duszności, suchy kaszel, ból w klatce piersiowej lub uczucie ciężkości w tej okolicy. Typowymi symptomami rozsiewu nowotworu do mózgu są: ból głowy (często bardziej nasilony w godzinach porannych), nudności i wymioty. W zależności od lokalizacji przerzuty mogą dawać także objawy ogniskowe, wywoływać napady padaczki lub, rzadko, dezorientację i zmiany w osobowości (*Cancer Australia 2020*).

2.6 Epidemiologia

Świat

Na portalu GLOBOCAN odnaleziono informacje dotyczące epidemiologii raka piersi na świecie. Według danych z 2018 r. liczba nowych przypadków raka piersi wynosiła 2 088 849 ogółem, co stanowiło około 11,6% wszystkich nowotworów. Całkowita liczba przypadków nowotworów rozpoznanych w 2018 r. wynosiła 18 078 957. Z kolei odnotowano 9 555 027 zgonów z przyczyn onkologicznych w 2018 r. z czego 6,6% stanowił rak piersi (626 679). W tabeli poniżej podsumowano dane epidemiologiczne dotyczące raka piersi na świecie odnalezione na portalu GLOBOCAN.

Tabela 15. Dane epidemiologiczne dotyczące raka piersi na świecie z 2018 r. (*GLOBOCAN 2018a*).

Region	Liczba zachorowań	Współczynnik standaryzowany	Liczba zgonów	Współczynnik standaryzowany
Wschodnia Afryka	40 310	29.9	20 165	15.4
Środkowa Afryka	14 486	27.9	7 864	15.8
Północna Afryka	53 917	48.9	20 058	18.4
Południowa Afryka	14 820	46.2	5 002	15.6
Zachodnia Afryka	45 157	37.3	20 983	17.8
Karaiby	14 097	50.2	5 496	18.1
Środkowa Ameryka	35 349	38.3	9 341	10.1
Południowa Ameryka	150 288	56.8	37 721	13.4
Północna Ameryka	262 347	84.8	46 963	12.6
Wschodnia Azja	476 509	39.2	119 678	8.6
Południowo-Wschodnia Azja	137 514	38.1	50 935	14.1
Południowo-Środkowa Azja	241 077	25.9	123 060	13.6
Zachodnia Azja	55 914	45.3	16 904	13.6
Środkowa i Wschodnia Europa	149 024	54.5	49 951	15.5
Zachodnia Europa	169 640	92.6	41 629	15.5
Południowa Europa	119 577	80.3	28 064	13.3
Północna Europa	84 272	90.1	18 063	14.1
Australia i Nowa Zelandia	22 062	94.2	3 631	12.6
Melanezja	2 116	49.7	1 046	25.5
Polinezja	252	70.5	78	21.6
Mikronezja	121	42.5	47	16.3
ŚWIAT	**2 088 849**	**46.3**	**626 679**	**13.0**

Częstość występowania mutacji *BRCA* waha się znacznie w zależności od źródła od 0,6 do 36,9%. Według danych literaturowych obecność mutacji *BRCA* (*germline*) u pacjentów z rakiem piersi HER2-ujemnym oraz ekspresją receptorów hormonalnych wynosi około 5,2%. Z kolei występowanie tej mutacji w populacji chorych z trójujemnym rakiem piersi (TNBC) wynosi około 15,4%. Wśród pacjentów z przerzutowym rakiem piersi obecność mutacji *BRCA* stwierdza się u około 2,7 – 4,3% (*Armstrong 2019*).

Polska

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród kobiet w Polsce. W 2017 roku odnotowano 18 529 zachorowań, co stanowi około 19,7% ogółu zachorowań na nowotwory. Współ-

czynnik zachorowalności w 2017 roku był oszacowany na 53:100 000 (*Didkowska 2017*). Rzadziej obserwuje się występowanie wśród mężczyzn – roczna liczba nowych rozpoznań wynosi około 140. Rak piersi jest drugą najczęstszą (po raku płuca) przyczyną zgonów wśród kobiet w Polsce. W 2017 roku odnotowano 6 670 zgonów, co stanowiło 17,4% ogółu zgonów. Standaryzowany współczynnik umieralności w 2017 roku wynosił 15:100 000 (*Didkowska 2017*).

Dane dotyczące zachorowalności i umieralności chorych na raka piersi w Polsce odnaleziono na portalu *Krajowego Rejestru Nowotworów*. Należy zwrócić uwagę W tabeli poniżej zestawiono współczynniki zachorowalności i umieralności na raka piersi w Polsce w latach 2000 – 2017 (*KRN 2020*).

Tabela 16. Dane epidemiologiczne dotyczące raka piersi w Polsce w latach 2000 - 2017 (*KRN 2020*).

Rok	Zachorowalność			Umieralność		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany*	Liczba	Współczynnik surowy*	Współczynnik standaryzowany*
2017	18 529	93.42	53.03	6 670	33.63	14.95
2016	18 615	93.85	54.05	6 493	32.73	14.85
2015	18 106	91.23	52.89	6 319	31.84	14.64
2014	17 379	87.50	51.62	5 975	30.08	14.77
2013	17 142	86.28	51.82	5 816	29.27	14.51
2012	17 000	85.50	51.93	5 574	28.03	14.11
2011	16 534	83.19	51.77	5 437	27.36	14.19
2010	15 784	79.44	49.58	5 226	26.30	13.70
2009	15 752	79.84	50.37	5 241	26.56	14.07
2008	14 576	73.96	47.15	5 362	27.21	14.74
2007	14 484	73.53	47.71	5 255	26.68	14.55
2006	13 322	67.64	44.16	5 212	26.46	14.80
2005	13 385	67.94	44.50	5 112	25.95	14.89
2004	12 049	61.16	40.65	4 887	24.80	14.52
2003	11 733	59.55	40.22	4 942	25.08	15.01
2002	12 132	61.54	41.98	4 825	24.47	14.96
2001	12 118	60.98	42.36	4 825	24.28	14.95
2000	11 853	59.66	41.82	4 712	23.72	15.01

* na 100 000.

Na portalu GLOBOCAN odnaleziono informacje dotyczące raka piersi w Polsce. Według danych z 2018 r. liczba nowych przypadków zachorowania na raka w tym roku wyniosła 20 203, co stanowiło 10,9% wszystkich zachorowań w spowodu nowotworów. Wśród kobiet rak piersi był najczęściej rozpoznawanym nowotworem. W 2018 r. odnotowano 6 921 zgonów z powodu raka piersi w Polsce. Standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności na rak piersi wśród kobiet wyniósł 59,1:100 000. Z kolei standaryzowany względem wieku współczynnik umieralności z powodu raka piersi wyniósł 15,8:100 000 (*GLOBOCAN 2018*).

W dokumencie *Mapy Potrzeb Zdrowotnych* odnaleziono dane epidemiologiczne dotyczące liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów onkologicznych oraz wskaźniki umieralności na poszczególnej jednostki chorobę. Odnotowano, że w 2016 roku zapadalność na nowotwór piersi wyniosła 24,1 tys. Przypadków w Polsce. Natomiast współczynnik zapadalności zarejestrowanej na 100 tysięci ludności wyniósł 62,8. Chorobowość na raka piersi oszacowana na dzień 31.12.2016 r. (od 2009 r.) wynosiła 243,8 tys. – w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców wynosiła 0,2 tys. Oszacowano, że w latach 2022-2013 dla raka piersi prognozuje się w Polsce wzrost zapadalności rejestrowanej – w 2022 r. wyniesie 18,8 tys., a do 2031 r. wzrośnie do 20,2 tys. (wzrost o 7,4%). Maksymalny wariant demograficzny na lata 2022-2031 przewiduje wzrost zapadalności rejestrowanej z 30,7 tys. w 2022 r. do 32,8 tys. w 2031 r. (wzrost o 6,8%) (*MPZ 2018*).

5-letnie wskaźniki przeżycia wśród pacjentów z rakiem piersi w Europie wynosiły w latach 1995-1999 79% i były wyższe w porównianiu do analizy z lat 1990-1994. Odsetek przeżyć w Polsce, Czechach i Słoweni był niższy w porównaniu do ogólnych danych europejskich i wynosił około 73% lub mniej. Według autorów badania EUROCARE-4 przyczyną niskich wyników przeżycia wśród pacjentów na tle innych państw europejskich jest rozpoznawanie na etapie zaawansowanego procesu nowotworowego oraz ograniczony dostęp do skutecznych terapii lekoych (*Sant 2009*).

Odsetek pacjentów, u których występuje nadekspresja receptorów hormonalnych estrogenowych wynosi 7-13% wszystkich przypadków, a progresteronowych 1-4%. Obecność obu rodzajów receptorów spotyka się u ponad 60% pacjentów. Brak nadekspresji HER2 jest obserwowany u większości pacjentek z rakiem piersi – ok. 70% (w zależności od źródła od 70 do 90%) przypadków. Z kolei jednoczesna obecność receptorów hormonalnych i brak nadekspresji HER2 jest spotykany u około 63% chorych z rakiem piersi (*Iqbal 2014, Pinhel 2012, Dai 2015*).

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

W ocenie społecznych i ekonomicznych konsekwencji rozpatrywanego problemu zdrowotnego należy mieć na uwadze, że nowotwory piersi należą (razem z nowotworami szyjki macicy i jajnika) do najczęstszych pod względem zachorowalności i umieralności chorób nowotworowych stwierdzanych u kobiet młodych, tj. w wieku 22-44 lat. Ocenia się, że straty gospodarcze zachorowań i zgonów wśród osób młodych są względnie wysokie, m.in. z uwagi na straty związane z niewytworzoną produkcją, która mogłaby być zrealizowana w sytuacji ograniczenia skali choroby (*Nojszewska 2016*).

W 2016 roku opublikowano raport z oceny uwzględniającej szeroki zakres kosztów związanych z nowotworami kobiecymi, w tym rakiem piersi: *Nojszewska 2016*. Celem wspomnianej analizy było oszacowanie całkowitego obciążenia ekonomicznego, którego doświadcza społeczeństwo w związku z nowotworami kobiecymi (rak piersi, jajnika i macicy), poprzez identyfikację, pomiar i wycenę kosztów wspomnianych chorób. Raport został przygotowany w oparciu o metodę analizy kosztów choroby (ang. *cost-of-illness*) i obejmował 5-letni okres, od 2010 do 2014 roku. Analiza miała charakter retrospektywny i była oparta o dane dotyczące chorobowości. W szacowaniu kosztów przyjęto podejście „z góry na dół", tj. szacowanie z wykorzystaniem zagregowanych danych epidemiologicznych i dotyczących zużycia świadczeń zdrowotnych. W raporcie uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne (wydatki NFZ) oraz koszty pośrednie, będące odzwierciedleniem strat gospodarczych wywołanych zmniejszeniem możliwości świadczenia pracy przez osoby chore i ich opiekunów, czego efektem jest zmniejszenie produkcji w gospodarce. Dokonano również oceny skutków analizowanych nowotworów (w tym raka piersi) dla sektora finansów publicznych.

Wyniki analizy kosztów raka piersi *Nojszewska 2016* przedstawiono w tabeli poniżej. Z uwagi na fakt, że poszczególne skutki pieniężne stanowiące koszt gospodarczy choroby dla społeczeństwa należą do różnych kategorii ekonomicznych i nie jest właściwe ich proste sumowanie, w tabeli zestawiono wszystkie rodzaje kosztów.

Tabela 17. Zestawienie wszystkich rodzajów kosztów gospodarczych dla społeczeństwa spowodowanych rakiem piersi (ICD-10: C50) w Polsce, w latach 2010-2014 [mln zł] (na podst. *Nojszewska 2016*).

Kategoria kosztów	2010	2011	2012	2013	2014
Koszty bezpośrednie [mln zł]					
Wydatki NFZ	521,3	478,7	489,1	518,5	543,8
Koszty pośrednie [mln zł]					
Absenteizm chorych	359,8	408,9	461,7	486,2	527,0
Prezenteizm chorych	206,8	227,5	220,5	213,3	221,3
Absenteizm opiekunów	1,4	1,6	1,7	1,8	2,0
Prezenteizm opiekunów	479,8	515,7	538,4	544,2	552,1
Niesprawność do pracy	823,7	782,7	908,5	993,3	972,4
Przedwczesne zgony	624,2	672,2	648,3	724,1	794,4
Skutki dla sektora finansów publicznych [mln zł]					
Renty	147,1	145,7	141,7	155,0	126,0
Zasiłki chorobowe	42,8	47,1	51,6	56,7	59,8

Kategoria kosztów	2010	2011	2012	2013	2014
Świadczenia rehabilitacyjne	16,6	24,5	36,7	39,8	44,6
Rehabilitacja lecznicza	1,0	1,4	1,8	2,6	3,2
Renty socjalne	0,2	0,2	0,3	0,4	0,8
Utracone dochody PIT	110,1	112,8	121,3	131,7	138,1
Utracone dochody CIT	51,7	51,5	53,4	53,9	53,7
Utracone dochody z akcyzy	95,8	98,0	102,6	108,2	111,2
Utracone dochody z VAT	187,0	196,0	203,1	211,8	216,0
Utracone składki na ubezpieczenie społeczne	298,7	319,4	354,3	389,3	406,6
Utracone składki na ubezpieczenie zdrowotne	95,5	97,7	103,5	110,6	115,0

Z przedstawionych wyliczeń wynika, że największe koszty ponoszone przez społeczeństwo polskie z powodu raka piersi należą do kategorii kosztów pośrednich i są to koszty wynikające z niesprawności do pracy (972,4 mln zł w 2014 r.), przedwczesnych zgonów (794,4 mln zł w 2014 r.), prezenteizmu opiekunów (552,1 mln zł w 2014 r.) oraz absenteizmu chorych (527,0 mln zł w 2014 r.). Koszty w każdej z wymienionych kategorii przekraczają całkowite roczne wydatki poniesione na leczenie raka piersi przez NFZ (543,8 mln zł w 2014 r.). Ponadto w większości z analizowanych kategorii notowano wzrost kosztów w rozpatrywanym, 5-letnim przedziale czasowym, z wyjątkiem wykazujących trend spadkowy wydatków na renty.

W kontekście uzyskanych wyników autorzy prezentowanego raportu zwracają uwagę na następujące kwestie:

- oszacowane kwoty pokazują jak duży jest wymiar pieniężny spowodowany tym, że coraz więcej osób choruje na analizowane tu choroby nowotworowe (w tym przede wszystkim raka piersi);
- zmiany kosztów są skutkami decyzji politycznych dotyczących np. restrykcji w przyznawaniu rent inwalidzkich skutkujących w zmniejszeniu tego rodzaju transferu, podczas gdy zwiększa się zachorowalność i chorobowość; prowadzi to do poczucia krzywdy społecznej i rodzi pytanie o rolę polityki społecznej;
- decyzje o wyborze procedur medycznych (do finansowania ze środków publicznych) powinny być podejmowane z perspektywy długiego, a nie krótkiego okresu czasu, z uwzględnieniem problemu zamienności (ang. *trade-off*);
- tańsze leczenie przekładające się na mniejszą skuteczność medyczną, a więc niższe koszty bezpośrednie (korzyść z punktu widzenia okresu krótkiego) oznacza dłuższą absencję, w tym także

opiekunów nieformalnych, większą liczbę osób niezdolnych do pracy oraz więcej przedwczesnych zgonów, a więc wyższe koszty pośrednie (stratę z punktu widzenia okresu długiego);

- koszty pośrednie są zdecydowanie wyższe od bezpośrednich, a więc rachunek ekonomiczny pokazuje, że jest to strata dla gospodarki i całego społeczeństwa także zmniejszająca zasoby na leczenie chorych (*Nojszewska 2016*).

We wnioskach podkreślano rolę właściwej polityki zdrowotnej, którą należy prowadzić z perspektywy społecznej, w perspektywie długofalowej. Według autorów analizy podejmowanie decyzji jedynie z perspektywy płatnika i to w krótkim okresie, skutkuje dążeniem do minimalizacji bieżących wydatków na leczenie, czyli kosztów bezpośrednich, co doprowadza do dynamicznego wzrostu kosztów gospodarczych, które, jak wynika z obliczeń, stanowią wielokrotność samych kosztów leczenia. Poza uwzględnionymi w analizie kosztami wymiernymi należy także mieć na uwadze konieczność ograniczania cierpienia chorych i ich rodzin (*Nojszewska 2016*).

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka piersi stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Rak piersi jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu rozpoznania C50 w 2018 roku wydano 50 481 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 1 173 367. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2012-2017, wzrasta każdego roku (*ZUS 2020*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C50 (*ZUS 2020*).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2018	1 173 367	50 481
2017	1 129 149	48 425
2016	1 099 652	46 579
2015	1 074 620	44 920
2014	1 021 195	42 303
2013	974 497	39 876
2012	942 255	38 144

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2018 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C50 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 3 091 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 1 210 osób. Zanotowano, że w 2018 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C50 zostały przedstawione w tabeli poniżej (*ZUS 2020*).

Tabela 19. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C50 (*ZUS 2020*).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2018	3 091	10	3 081	–	1 210	3	1 206	1
2017	2 999	12	2 987	–	1 146	3	1 142	1
2016	2 899	18	2 881	–	1 218	10	1 206	2
2015	2 704	12	2 691	1	942	4	937	–
2014	2 531	17	2 514	–	954	6	948	–
2013	2 270	8	2 260	2	874	6	868	–
2012	2 163	17	2 145	1	–	–	–	–
2011	1 816	7	1 806	3	–	–	–	–

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2018 ogółem wydano 1 390 pierwszorazowych i 2 688 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest niższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (*ZUS 2020*).

Tabela 20. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem piersi (*ZUS 2020*).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2018	1 390	5	1 369	16	2 688	12	2 652	24
2017	1 492	8	1 463	21	3 002	19	2 973	10
2016	1 514	14	1 479	21	3 080	23	3 040	17
2015	1 550	12	1 516	22	3 299	27	3 251	21
2014	1 588	8	1 558	22	3 329	30	3 278	21
2013	1 646	12	1 626	8	3 296	26	3 253	17
2012	–	–	–	–	–	–	–	–
2011	–	–	–	–	–	–	–	–
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2018	254	4	241	9	498	3	478	17
2017	256	1	248	7	536	3	525	8
2016	265	4	248	13	543	4	529	10
2015	271	4	258	9	594	9	569	16
2014	282	4	264	14	577	4	558	15
2013	272	4	263	5	560	3	546	11
2012	245	2	239	4	–	–	–	–
2011	280	3	274	5	–	–	–	–
całkowita niezdolność do pracy								
2018	695	1	687	7	694	2	686	6
2017	747	5	728	14	803	10	791	2
2016	869	10	851	8	860	9	844	7
2015	872	7	852	13	950	10	937	3
2014	903	3	892	8	1 036	15	1 016	5
2013	968	5	960	3	1 031	9	1 018	4
2012	919	7	910	2	–	–	–	–
2011	857	7	847	3	–	–	–	–
częściowa niezdolność do pracy								
2018	441	–	441	–	1 496	7	1 488	1
2017	489	2	487	–	1 663	6	1 657	-
2016	380	-	380	–	1 677	10	1 667	-

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2015	407	1	406	–	1 755	8	1 745	2
2014	403	1	402	–	1 716	11	1 704	1
2013	406	3	403	–	1 705	14	1 689	2
2012	326	2	324	–	–	–	–	–
2011	297	4	292	1	–	–	–	–

Chorzy z rozpoznaniem raka piersi mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania C50 przyznano 17 osobom, w tym 16 kobietom i 1 mężczyźnie. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2017, gdzie rentę przyznano 15 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (*ZUS 2020*).

Tabela 21. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C50 (*ZUS 2020*).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2018	17	1	16	–
2017	15	1	14	–
2016	12	1	11	–
2015	17	–	17	–
2014	20	–	20	–
2013	13	–	13	–
2012	16	–	16	–
2011	16	1	15	–

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę J – choroby piersi, skóry i oparzenia. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę J08 – choroby piersi złośliwe, na podstawie której oszacowano koszty związane z leczeniem raka piersi. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 22. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu J08 – choroby piersi złośliwe (*NFZ 2020*).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C50*	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C50 [zł]
2018	6 240	7 747	1 660,95	6 246	48 387 762
2017	6 213	7 503	1 423,05	5 844	43 847 532
2016	5 706	6 867	1 753,25	bd.	bd.
2015	5 361	6 538	1 744,85	5 099	33 337 262
2014	5 542	6 683	1 757,09	4 991	33 354 853
2013	5 758	6 571	1 686,68	4 562	29 976 902
2012	6 080	6 953	1 668,00	4 860	33 791 580
2011	6 339	7 307	1 573,18	5 125	37 448 375
2010	6 275	7 385	1 588,94	5 338	39 421 130
2009	6 360	7 637	1 513,03	5 970	45 592 890

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Rak piersi jest jednym z najbardziej poważnych problemów zdrowotnych na świecie. Rocznie zostaje rozpoznanych około 1,5 mln nowych przypadków oraz około 400 tys. zgonów z powodu tego nowotworu. Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym wśród kobiet w Polsce, oraz drugą najczęściej spotykaną (po raku płuca) przyczyną zgonów (*Adamowicz 2020*). Zaawansowany rak piersi (ABC, z ang. *advanced breast cancer*) uwzględnia rozpoznanie miejscowo zaawansowanego raka piersi (LABC, z ang. *locally advanced breast cancer*) oraz przerzutowego raka piersi (MBC, z ang. *metastatic breast cancer*). Pomimo możliwości leczenia, MBC pozostaje w dalszym ciągu uznany za chorobę nieuleczalną z medianą przeżycia ogólnego nie przekraczającą 3 lat oraz wskaźnikiem 5-letniego przeżycia na poziomie około 25%. Uwzględniając paliatywną naturę leczenia ABC utrzymanie jakości życia na stałym poziomie wśród tych chorych oraz ustąpienie dokuczliwych objawów stanowi nierzadko wiodący cel terapeutyczny. Według doniesień naukowych obserwuje się powolną poprawę w zakresie jakości życia wśród pacjentów z rozpoznaniem ABC. W ostatnich dekadach odnotowano poprawę przeżycia, która przekładała się na poprawę jakości życia pacjentów w podgrupie chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, wynikającą z dostępności skutecznych terapii. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentek z HER2-ujemnym rakiem piersi możliwości terapeutyczne są znacznie bardziej ograniczone (*ESO-ESMO 2020*).

Populację docelową w niniejszym raporcie stanowią pacjentki z obecną mutacją *BRCA1/2*. Często stwierdza się u nich bardziej agresywne podtypy raka, w tym TNBC, o ciężkim przebiegu (*Song 2020*), które wymagają bardziej obciążającego leczenia ze względu na oporność choroby po wcześniejszej terapii (*Roche 2011*). Czas bez progresji choroby po kolejnych liniach leczenia klasycznymi chemioterapeutykami w przypadku raka trójujemnego jest krótki (*Janni 2019*), a stosowanie dodatkowych terapii lekowych może mieć negatywny wpływ na HRQoL (z ang. *health-related quality of life*) z uwagi na występowanie uciążliwych zdarzeń niepożądanych (*Kaufman 2020*). Dodatkowym aspektem mogącym mieć wpływ na jakość życia pacjentek z rakiem piersi z obecną mutacją *BRCA1/2* jest częste występowanie przerzutów, w tym trzewnych i do ośrodkowego układu nerwowego, dających zróżnicowane objawy (*Cancer Australia 2020*). Nosicielki mutacji mają również duże ryzyko późniejszego rozwinięcia raka w drugiej piersi (*Basu 2015*).

Analizując obciążenie społeczno-ekonomiczne związane z chorobowością na raka piersi należy również uwzględnić utratę jakości życia pacjentek, jaką niesie ze sobą analizowana jednostka chorobowa. Wysokie wskaźniki epidemiologiczne związane są ze znacznym lękiem odczuwanym przez pacjentki, również te których stan zdrowia jest dobry (*Perry 2007*). Badania przekrojowe wskazują, że około ⅓ pacjentek z rozpoznaniem raka piersi spełnia kryteria zaburzeń depresyjnych, a 6% - zaburzeń lękowych ocenianych wg. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mosher 2013, Willis 2015*). Z tego względu szczególnie istotne u chorych z rakiem w stadium zaawansowanym jest stosowanie leczenia charakteryzującego się możliwie niską toksycznością, umożliwiającą wydłużanie przeżycia bez pogorszenia jakości życia pacjentek związanego z działaniami niepożądanymi.

2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Zaawansowany rak piersi stanowi jednostkę chorobową o charakterze przewlekłym, która znacznie wpływa na życie codzienne pacjentek. Leczenie zależy w głównej mierze od stopnia zaawansowania, ale również od biologicznych i molekularnych cech nowotworu. W terapii pacjentów z obecną nadekspresją receptorów HER2 dostępnych jest wiele technologii lekowych o wysokiej skuteczności. W badaniach klinicznych obserwuje się istotną poprawę w kontekście efektywności klinicznej. Pomimo wysoce agresywnego przebiegu tego podtypu nowotworu pacjenci otrzymujący leczenie mają szansę na wydłużenie przeżycia. W przypadku nowotworu HER2-ujemnego możliwości terapeutyczne są znacznie ograniczone. W większości przypadków leczenie chorych opiera się wyłącznie na chemioterapii, która oprócz

niezadowalającej skuteczności wiąże się również z istotnym, niekorzystnym wpływem na profil bezpieczeństwa chorych. Należy mieć na uwadze, że celem leczenia zaawansowanego raka piersi jest również poprawa jakości życia chorych, jednak nierzadko zastosowane terapie doprowadzają do wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które wpływają na pogorszenie jakości życia. Z uwagi na paliatywny charakter leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi poprawa jakości życia chorych stanowi istotny cel postępowania terapeutycznego (*Ettl 2018*).

W szczególnej sytuacji są pacjentki będące nosicielkami mutacji *BRCA1/2*, które są populacją docelową dla wnioskowanego programu lekowego, gdyż ta mutacja ma negatywny wpływ na ich rokowanie. Często występują u nich bardziej odróżnicowane formy raka, w tym o fenotypie raka trójujemnego, które charakteryzują się częstym przerzutowanie do ośrodkowego układu nerwowego i narządów trzewnych (*Song 2020*). Uwzględnione w programie lekowym pacjentki były w przeszłości leczone chemioterapią (pacjentki z rakiem z ekspresją receptorów hormonalnych także hormonoterapią), a czas do progresji choroby po kolejnych liniach leczenia w raku przerzutowym jest krótki (*Janni 2019*). Dodatkowo dalsze leczenie obarczone jest częstym występowaniem działań niepożądanych, co może obniżać jakość życia chorych (*Kaufman 2020*).

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych w terapii chorych z miejscowo-zaawansowanym oraz przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym z obecną mutacją *BRCA* wyróżnia się możliwość zastosowania inhibitorów PARP jak np. talazoparyb oraz olaparyb, jednak aktualnie leczenie to nie jest objęte refundacją w warunkach polskich (*MZ 21/10/2020*).

Wykazano, że wydłużenie przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi ma istotny wpływ na jakość życia pacjentów (*Barbor 2017*). Wobec powyższego niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym z obecną mutacją *BRCA* są terapie umożliwiające wydłużenie czasu bez progresji choroby, o korzystniejszym niż chemioterapia profilu bezpieczeństwa oraz korzystnym wpływie na jakość życia chorych.

Odpowiedzią na powyższe niezaspokojone potrzeby pacjentów może być talazoparyb stanowiący inhibitor PARP (z ang. *poly-ADP-ribose polymerase*). Według doniesień naukowych zastosowanie talazoparybu jest korzystne wśród pacjentów z mutacją *BRCA* miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego (*Hurvitz 2019*).

2.10 Leczenie raka piersi

Leczenie raka piersi powinno być prowadzone przez wielospecjalistyczny zespół ekspertów. Wyboru odpowiedniej terapii dokonuje się po uwzględnieniu stopnia zaawansowania w oparciu o ocenę kliniczną i patomorfologiczną, z uwzględnieniem typu histologicznego i stopnia złośliwości raka, ekspresji ER/PgR i Ki67 oraz stanu HER2. Ponadto, należy uwzględnić zaawansowanie guza pierwotnego oraz pachowych węzłów chłonnych, obecność, lokalizację i rozległość przerzutów w odległych narządach i dolegliwości związane z nowotworem. Indywidualny plan postepowania z pacjentem powinien również brać pod uwagę czas od pierwotnego leczenia do wystąpienia nawrotu, rodzaj wcześniejszego leczenia i odpowiedzi na nie, stan menopauzalny i wiek pacjentki, stan sprawności, przebyte i współistniejące choroby oraz leczenie, a także preferencje chorej (*Jassem 2019*).

Leczenie raka piersi opiera się na postępowaniu **chirurgicznym**, **radioterapii** i/lub **okołooperacyjnym leczeniu systemowym**.

Leczenie chirurgiczne U chorych kwalifikujących się do leczenia operacyjnego należy rozważyć przeprowadzenie leczenia oszczędzającego pierś (BCT, ang. *breast conserving therapy*); u chorych z nowotworem we wczesnym stadium leczenie oszczędzające jest równie skuteczne jak amputacja piersi. Wskazaniami do BCT są: zgoda chorej, stopień zaawansowania T1N0M0–T2N1M0 (określenie wymiaru guza przed operacją jest warunkiem wykonania optymalnego zabiegu operacyjnego), możliwość uzyskania doszczętności wycięcia guza pierwotnego i uzyskania dobrego estetycznego efektu oraz brak przeciwwskazań. U części chorych z guzem o średnicy powyżej 5 cm zabieg oszczędzający można wykonać po systemowym leczeniu indukcyjnym (neoadiuwantowym). Warunkiem jest jednak uzyskanie pod wpływem przedoperacyjnego leczenia systemowego potwierdzonej w badaniach obrazowych remisji nowotworu, umożliwiającej uzyskanie zadowalającego efektu estetycznego (brak remisji oznacza konieczność amputacji piersi) oraz prawidłowe oznaczenie przed rozpoczęciem leczenia systemowego położenie guza pierwotnego, przy użyciu tatuażu lub wszczepienia metalowego znacznika. Obecnie coraz częściej przedoperacyjne leczenie systemowe stosuje się również w rakach kwalifikujących się pierwotnie do BCT, szczególnie w podtypach o wyższej agresywności (w tym rak HER2-dodatni). Konieczna jest staranna ocena marginesów chirurgicznych, w celu oceny doszczętności zabiegu. Jeśli pierwszy zabieg okazał się niedoszczętny, w zależności od sytuacji klinicznej należy go poszerzyć lub wykonać amputację. W przypadku braku możliwości kwalifikacji do BCT właściwym postępowaniem jest amputacja piersi, tj. usunięcie całej piersi wraz ze skórą pokrywającą gruczoł (z wyjątkiem amputacji podskórnej). Ponadto

u chorych na wczesnego raka piersi, u których przed operacją nie stwierdzono przerzutów w pachowych węzłach chłonnych należy wykonać biopsję węzła wartowniczego (SNLB, z ang. *sentinel lymph node biopsy*). Jeśli węzły wartownicze nie są zajęte przerzutami lub w 1–2 węzłach wartowniczych obecne są mikroprzerzuty, nie ma wskazań do dalszego miejscowego leczenia obszarów węzłowych. Natomiast u chorych z kliniczną obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha cN+), z przeciwwskazaniami do wykonania SLNB lub jeśli nie udało się zidentyfikować węzłów wartowniczych powinna zostaźć wykonana limfadenektomia pachowa (alternatywą u chorych z przerzutami w 1–2 węzłach wartowniczych może być RT pachy). U chorych z wyjściową cechą pN+ (ocenioną na podstawie biopsji cienko- lub gruboigłowej), u których na skutek przedoperacyjnego leczenia systemowego uzyskano całkowitą remisję kliniczną zmian węzłowych można wykonać SNLB, przy czym w tym przypadku konieczna jest ocena co najmniej 3 węzłów chłonnych oraz zastosowanie podwójnego znakowania węzłów wartowniczych (*Jassem 2019*).

Radioterapia jest najczęściej stosowana w przypadku pacjentek, u których przeprowadzono zabieg oszczędzający pierś i jest postępowaniem obowiązkowym. Ponadto, znajduje zastosowanie w leczeniu pooperacyjnym po przeprowadzonej mastektomii. W przypadku lokalizacji przyśrodkowej lub centralnej guza i równoczesnym zajęciu pachowych węzłów chłonnych napromienianiem powinny zostać objęte również węzły zamostkowe (*Jassem 2019*).

Okołooperacyjne leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można stosować przed- lub po zabiegu operacyjnym – w guzach pierwotnie operacyjnych skuteczność obu strategii jest podobna. W ostatnich latach istnieje jednak tendencja do częstszego stosowania przedoperacyjnego leczenia systemowego, bowiem pozwala ono ograniczyć zakres zabiegu operacyjnego w obrębie piersi i pachy oraz ocenić indywidualną odpowiedź na zastosowaną metodę leczenia systemowego. W przedoperacyjnym leczeniu systemowym stosuje się CHT, HT i leki ukierunkowane molekularnie. Rodzaj okołooperacyjnego leczenia systemowego zależy od określonego na podstawie oznaczeń IHC biologicznego podtypu raka. Hormonoterapia znajduje zastosowanie wśród pacjentów z ekspresją receptorów estrogenowych w > 1% komórek. Ekspresja ER na poziomie 1-9% jest uważana za niską, a leczenie tych pacjentów zwykle wymaga dodatkowego zastosowania CHT (*Jassem 2019*).

Pojęciem „miejscowo zaawansowanego raka piersi" określa się nowotwór w stadium II B (T3N0) i IIIA-IIIC. U większości pacjentek postępowaniem z wyboru jest wstępne leczenie systemowe, po którym przeprowadza się zabieg chirurgiczny w połączeniu z radioterapią lub radykalną radioterapię. W ramach

leczenia systemowego stosuje się takie same metody jak w leczeniu raka piersi pierwotnie operacyjnego. Wybór metody leczenia miejscowego (chirurgia lub radioterapia) zależy od skuteczności odpowiedzi na leczenie systemowe. Wyjściowe rozpoznanie o stopniu zaawansowania T4 jest zazwyczaj wskazaniem do amputacji piersi. W pozostałych przypadkach sugeruje się amputację piersi lub zabieg oszczędzający w zależności od odpowiedzi na leczenie systemowe, sytuacji anatomicznej i preferencji pacjentki (*Jassem 2019*).

W leczeniu uogólnionego raka piersi stosuje się systemowe i miejscowe metody leczenia. U większości chorych postępowanie ma charakter paliatywny, a jego głównym założeniem jest wydłużenie życia i poprawa jego jakości (*Jassem 2019*).

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej krajowych oraz zagranicznych. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano:

- krajowe wytyczne praktyki klinicznej:
  - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej*;
- zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej:
  - *European School of Oncology i European Society for Medical Oncology*;
  - *European Society for Medical Oncology*;
  - *National Comprehensive Cancer Network*;
  - *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Breast Committee*;
  - *Spanish Breast Cancer Research Group, Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumors*;
  - *American Society of Clinical Oncology*;
  - *National Institute for Health and Care Excellence*.

Data wyszukiwania: 03.12.2021 r.

2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe

2.10.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez ***Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej***, które zostały opublikowane w 2018 r., z aktualizacją w lutym 2019 r. W dokumencie odnaleziono informacje dotyczące zalecanego postępowania z pacjentami z miejscowo-zaawansowanym i uogólnionym

rakiem piersi HER2-ujemnym. W poniższym opisie zaleceń podano również siłę rekomendacji i poziom dowodów – opis klasyfikacji siły zaleceń zastosowany w dokumencie opisano szczegółowo w rozdziale 10.1.

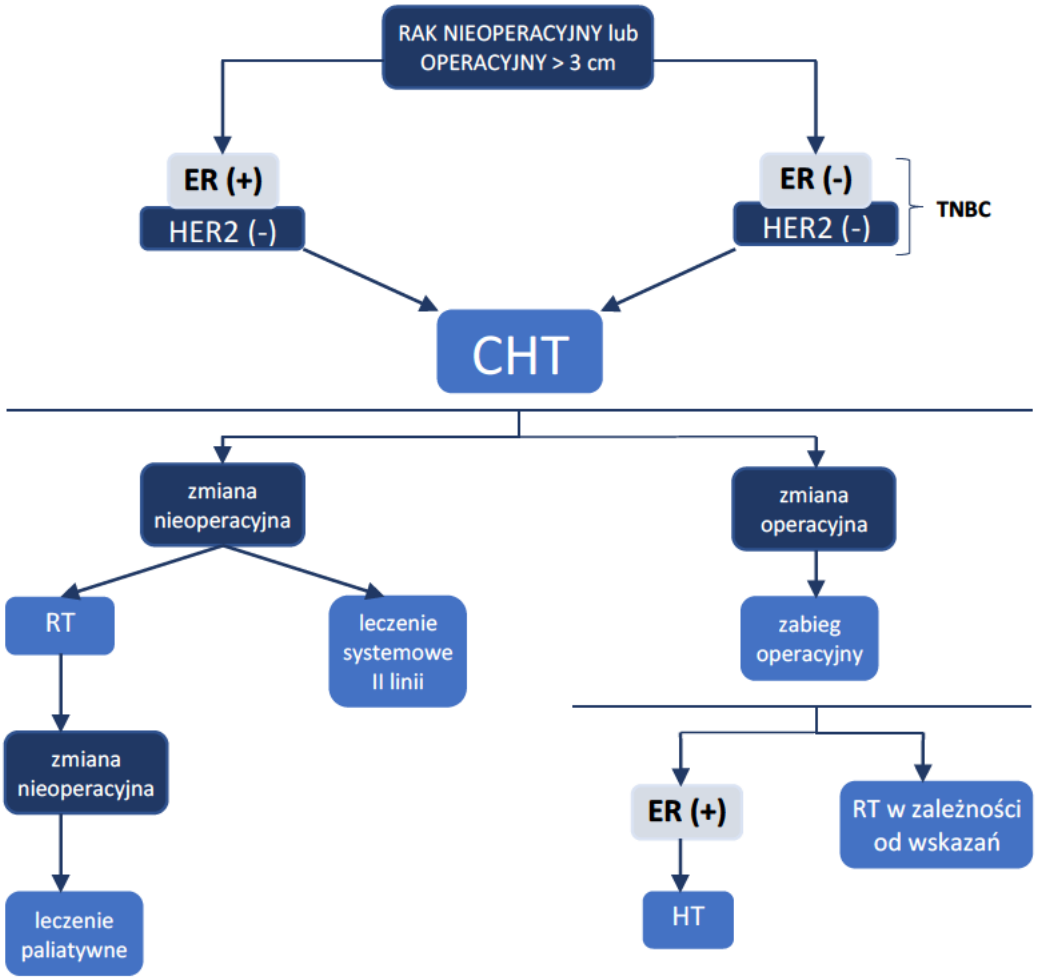
Terapia pacjentek z rozpoznaniem miejscowo-zaawansowanego raka piersi (stadium IIB [T3N0] i IIIA-IIIC) opiera się na wstępnym leczeniu systemowym i następowej chirurgii w połączeniu z radioterapią (RT) lub radykalną RT. Wybór metody leczenia miejscowego zależy od odpowiedzi na indukcyjne leczenie systemowe (II, B). W przypadku raków luminalnych zaleca się wdrożenie terapii hormonalnej. Leczenie pacjentów z rakiem luminalnym A opiera się na zastosowaniu hormonoterapii (I, A). Podobnie w przypadku raków luminalnych B (I, A). U chorych HER2-ujemnych nierzadko dołącza się chemioterapię. Wskazania do zastosowania chemioterapii określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorej (II, B). W leczeniu pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi zastosowanie znajduje jedynie chemioterapia (I, A) (*Jassem 2019*). W tabeli poniżej przedstawiono czynniki wskazujące na celowość zastosowania uzupełniającej chemioterapii (oprócz hormonoterapii) wśród pacjenów z rozpoznaniem raka piersi ER (+), HER2-ujemnego.

Tabela 23. Czynniki określające celowość zastosowania uzupełniającej chemioterapii u pacjentek z rakiem piersi hormonozależnym HER2-ujemnym (*Jassem 2019*).

	Ekspresja ER/PgR	Stopień złośliwości	Proliferacja	Węzły chłonne	pT	Wybór chorej	Ryzyko zw. z profilem molekularnym
Za chemioterapią	niska	3	wysoka	≥ 4N+	> 5 cm	użycie wszystkich dostępnych metod leczenia	wysokie
Czynniki niewpływające na wybór	–	2	pośrednia	1-3N+	2,1-5 cm	–	pośrednie
Przeciw chemioterapii	wysoka	1	niska	N–	< 2 cm	uniknięcie niepożądanych objawów CHT	niskie

Wykres poniżej przedstawia schemat postępowania w leczeniu pacjentek z miejscowo-zaawansowanym rakiem piersi.

Wykres 1. Strategia leczenia miejscowo-zaawansowanego raka piersi (*Jassem 2019*).



ER – receptor estrogenowy; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. *Human Epidermal Growth Receptor*); HT – hormonoterapia; CHT – chemioterapia; TNBC – potrójnie ujemny rak piersi (z ang. *Triple Negative Breast Cancer*).

Według ekspertów PTOK podstawowym lekiem hormonalnym stosowanym u kobiet przed menopauzą jest **tamoksyfen** (I, A). W przypadku pacjentek, u których doszło do menopauzy w trakcie leczenia tamoksyfenem rekomenduje się wdrożenie terapii **inhibitorami aromatazy** (I, B). W przypadku pacjentek przed 35 rż, przed menopauzą, a także u chorych, u których wcześniejsza uzupełniająca CHT nie spowodowała wystąpienia menopauzy zaleca się zastosowanie leczenia skojarzonego **analogów GnRH** z **tamoksyfenem** lub z **eksemestanem** (I, B). W przypadku konieczności zastosowania chemioterapii zaleca się schematy sekwencyjne oparte na **antracyklinach** i **taksoidach** (I, A). W tabeli poniżej przedstawiono schematy chemioterapii rekomendowane w leczeniu pacjentów z miejscowo-zaawansowanym rakiem piersi.

Tabela 24. Schematy chemioterapii w leczeniu pacjentów z miejscowo-zaawansowanym HER2-ujemnym rakiem piersi (*Jassem 2019*).

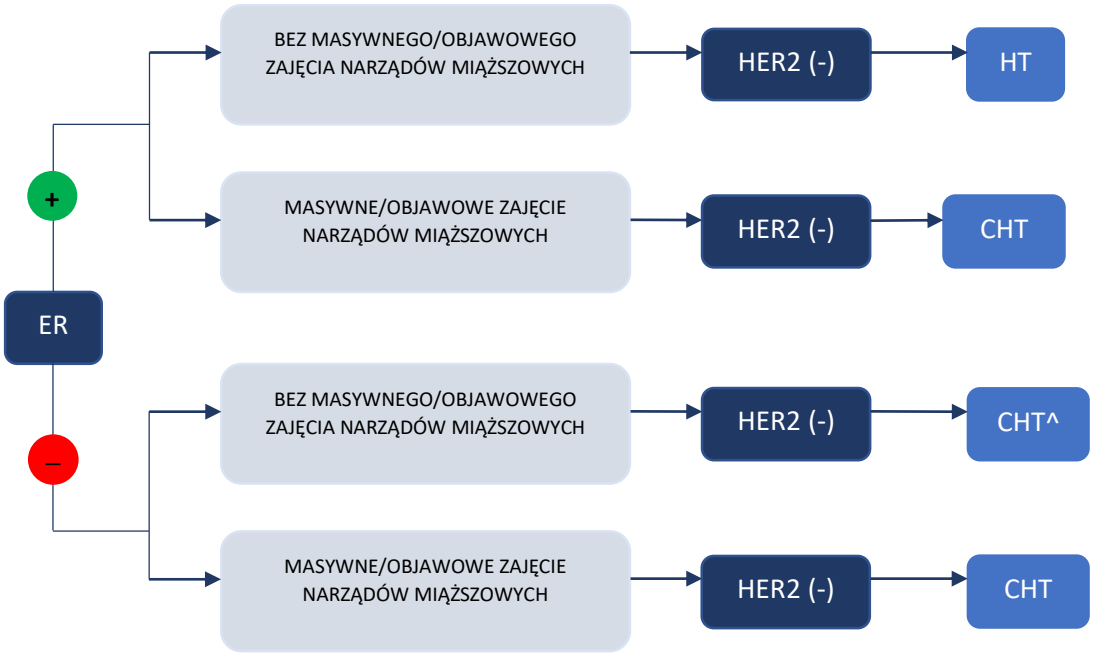
Zalecane schematy chemioterapii
AC
DOX 60 mg/m^2 i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m^2 i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni
AC → P*
DOX 60 mg/m^2 i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m2 m i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m^2 co tydzień przez 12 tygodni
AC → T*
DOX 60 mg/m^2 i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m^2 i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie DXL 100 mg/m^2 i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni
ddAC → P
DOX 60 mg/m^2 i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m^2 i.v. dzień 1., 4 cykle co 14 dni (po każdym cyklu wspomaganie G-CSF), a następnie PXL 80 mg/m^2 co tydzień przez 12 tygodni
ddAC → T*
DOX 60 mg/m^2 i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m^2 i.v. dzień 1., 4 cykle co 14 dni (po każdym cyklu wspomaganie G-CSF), a następnie DXL 100 mg/m^2 i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni
TC
DXL 75 mg/m^2 i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m^2 i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni
CMF
CTX 100 mg/m^2 p.o. dzień 1.–4. MTX 40 mg/m^2 i.v. dzień 1. i 8. FU 600 mg/m^2 i.v. dzień 1. i 8., 6 cykli co 28 dni

CTX — cyklofosfamid; DOX — doksorubicyna; DXL — docetaksel; G-CSF — czynniki pobudzające kolonizację granulocytów; MTX — metotreksat; PXL — paklitaksel. W schematach AC, AC-T, AC-P zamiast doksorubicyny można stosować epirubicynę w równoważnej dawce;
* można również zastosować sekwencję w odwrotnej kolejności.

W leczeniu uogólnionego raka piersi (IV stopień) HER2-ujemnego należy uwzględnić status receptorów hormonalnych. W przypadku pacjentów z obecnymi receptorami estrogenowymi (ER+) najczęściej w pierwszej kolejności stosuje się hormonoterapię (HT) (II, A). W tej grupie pacjentów chemioterapia jest zarezerwowana wyłącznie dla chorych z szybką progresją nowotworu i masywnym zajęciem narządów miąższowych (III, B). Nie należy równocześnie stosować hormonoterapii i chemioterapii (III, B). Z kolei chemioterapia (CHT) stanowi leczenie z wyboru pacjentów z brakiem receptorów estreogenowych (ER -) oraz u chorych, u których nie udało się osiągnąć odpowiedzi na wcześniejsze leczenie hormonalne (I, A). Autorzy polskich rekomendacji zalecają, aby u pacjentek z obecnymi receptorami estrogenowymi,

u których rozpoczęto od leczenia chemioterapią, po jej zakończeniu rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (IV, C) (*Jassem 2019*). Schemat poniżej przedstawia algorytm postępowania u pacjentek z uogólnionym rakiem piersi HER2-ujemnym.

Wykres 2. Pierwszorazowe leczenie systemowe zaawansowanego raka piersi HER2-ujemnego (*Jassem 2019*).



ER – receptor estrogenowy; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. *Human Epidermal Growth Receptor*);
HT – hormonoterapia; CHT – chemioterapia; T – trastuzumab; P – pertuzumab
^ chemioterapia jednolekowa

W ramach leczenia I linii pacjentek z ER+, uogólnionym rakiem piersi HER2-ujemnym eksperci zalecają zastosowanie **tamoksyfenu** (I, B), **fulwestrantu** w wysokiej dawce (I,B), **inhibitory aromatazy** (I, B) lub skojarzenia **letrozolu** z **inhibitorem CDK4/6**. W przypadku chorych, u których zaobserwowano progresję po leczeniu tamoksyfenem, w II linii leczenia można zastosować **fulwestrant** w wysokiej dawce (I, B) lub **inhibitory aromatazy** (II, B). W przypadku stwierdzenia progresji choroby po leczeniu inhibitorami aromatazy rekomenduje się leczenie **tamoksyfenem** (III, C), skojarzenie **fulwestrantu** w wysokich dawkach z **inhibitorem CDK4/6** (I, B) lub **eksemestan** w połączeniu z **ewerolimusem** (I, B). Kolejne linie leczenia są uzależnione od uprzednio zastosowanych terapii. Rekomenduje się zastosowanie niesteroidowych lub steroidowych **inhibitorów aromatazy**, **tamoksyfenu** lub **fulwestrantu** (II, B).W niektórych przypadkach możliwe jest wdrożenie leczenia **octanem megestrolu, octanem medroksyprogeesteronu** lub **estrogenami** (III, C) (*Jassem 2019*).

W przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono obecności receptorów hormonalnych leczenie opiera się w głównej mierze na chemioterapii. Decyzja o wyborze jedno – lub wielolekowej CHT zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej. U większości pacjentek preferuje się zastosowanie pojedynczych schematów (I, B). Leczenie wielolekowe preferuje się u chorych ze znacznymi dolegliwościami, dużą objętością przerzutow lub gwałtowną progresją, gdy wymagane jest uzyskanie szybkiej remisji (III, B). W uogólnionym raku piersi rekomenduje się zastosowanie antracyklin, taksoidów, kapecytabiny, winorelbiny, erybuliny, pochodnych platyny, gemcytabiny, cyklofosfamidu i metotreksatu. U pacjentów, u których stosowano antracyklin lub taksoidy w ramach uzupełniającej CHT można rozważyć ich ponowne podanie jeśli nie ma przeciwwskazań (II, B). W kolejnych liniach leczenia można zastosować chemioterapię niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny (II, B). U pacjentów z TNBC po wcześniejszej chemioterapii z udziałem antracyklin i ewentualnie taksoidów skuteczne jest zastosowania karboplatyny lub docetakselu, a w podgrupie chorych z obecną mutacją *BRCA1/2* karboplatyny (*Jassem 2019*).

Tabela 25. Schematy chemioterapii stosowane w zaawansowanym HER2-ujemnym raku piersi (*Jassem 2019*).

Monoterapia	Schematy wielolekowe (stosowanie w wybranych przypadkach)	Pozostałe leki	Schematy metronomiczne
doksorubicyna 20 mg/m² i.v. dzień 1. co 7 dni lub 60–75 mg/m² i.v. co 21 dni lub pegylowana doksorubicyna liposomalna 50 mg/m² i.v. co 28 dni	AC doksorubicyna 60 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. dzień 1. co 21 dni	karboplatyna AUC 6 i.v. dzień 1. co 21–28 dni lub AUC 2 i.v. dzień 1. co 7 dni	cyklofosfamid 50 mg p.o. dziennie, leczenie bez przerw
epirubicyna 60–90 mg/m² i.v. dzień 1. co 21 dni lub 30 mg/m² i.v. dzień 1. co 7 dni	EC epirubicyna 75 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. dzień 1. co 21 dni	nab-paklitaksel 100–125 mg/m² i.v. dzień 1., 8. i 15. co 28 dni lub 260 mg/m² i.v. dzień 1. co 21 dni	CTX + MTX CTX 50 mg p.o. dziennie i MTX 5 mg 2 × w tygodniu, leczenie bez przerw
paklitaksel lub 80 mg/m² i.v. dzień 1. co 7 dni	FAC fluorouracyl 500 mg/m² p.o. dzień 1. doksorubicyna 50 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. dzień 1. co 21 dni	cisplatyna 75 mg/m² i.v. dzień 1. co 21 dni lub 25 mg/m² i.v. dzień 1. co 7 dni	kapecytabina 3 × 500 mg/d. p.o. 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Monoterapia	Schematy wielolekowe (stosowanie w wybranych przypadkach)	Pozostałe leki	Schematy metronomiczne
docetaksel 60–100 mg/m² i.v. dzień 1. co 21 dni	FEC fluorouracyl 500 mg/m² i.v. dzień 1. epirubicyna 75–100 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. dzień 1. co 21 dni	-	winorelbina 50 mg p.o. (poniedziałek, środa, piątek) 30 mg p.o. co 2. dzień (u chorych w podeszłym wieku)
kapecytabina 850–1250 mg/m² p.o. 2 × dziennie, dzień 1.–14. co 21	CMF cyklofosfamid 100 mg/m² p.o. dzień 1.–14. metotreksat 40 mg/m² i.v. dzień 1. i 8. fluorouracyl 600 mg/m² i.v. dzień 1. i 8. co 28 dni	-	VK winorelbina 40 mg p.o. (poniedziałek, środa, piątek) i -kapecytabina 500 mg p.o. 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
GCB 800–1200 mg/m² i.v. dzień 1., 8., i 15. co 28 dni	NA winorelbina 25 mg/m² i.v. dzień 1. i 8. doksorubicyna 50 mg/m² i.v. dzień 1. lub 25–30 mg/m2 dzień 1. i 8. co 21 dni	-	VEK winorelbina 40 mg p.o. (poniedziałek, środa, piątek) cyklofosfamid 50 mg/d. p.o. bez przerw i kapecytabina 500 mg p.o. 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
winorelbina 25 mg/m² i.v. dzień 1. co 7 dni lub 60–80 mg/m² p.o. dzień 1. co 7 dni	MC# liposomalna doksorubicyna 60–75 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. dzień 1. co 21 dni	-	-
erybulina 1,4 mg/m² i.v. dzień 1. i 8. co 21 dni	NK winorelbina 80 mg p.o. dzień 1. i 8. (w 1. cyklu 60 mg/m² p.o.) kapecytabina 1000 mg/m² 2 × dziennie, dzień 1.–14. co 21 dni	-	-

zastosowanie liposomalnych antracyklin należy rozważyć u chorych obciążonych kardiologicznie.

Leczenie refundowane w Polsce

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. refundacją w warunkach polskich w leczeniu raka piersi objęte są technologie lekowe w ramach programów lekowych, listy chemioterapii oraz listy aptecznej. Aktualnie w Polsce dostępny jest programy lekowy B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)", w ramach którego finansowaniem objęte są produktu

leczniczego: Tyverb (lapatynib), Ibrance (palbocyklib), Perjeta (pertuzumab), Kisqali (rybocyklib), Herceptin, Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera (trastuzumab), Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), Verzenis (abemacyklib). W ramach katalogu chemioterapii refundacją we wskazaniu do leczenia nowotworu złośliwego sutka objęte są: kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, mitomycyna, paklitaksel, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina. Z kolei refundacją w leczeniu raka piersi z listy aptecznej objęte są technologie: anastrozol, letrozol, eksemestan, goserelina, medroksyprogesteron (*MZ 21/10/2020*).

W tabeli poniżej podsumowano wskazania refundacyjne leków stosowanych w leczeniu raka piersi w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)".

Tabela 26. Kryteria włączenia do programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)" (*MZ 21/10/2020*)

Lek [nazwa handlowa]	Kryteria włączenia
TRASTUZUMAB [Herceptin]	Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi: ▪ histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi ▪ nadekspresja HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH) ▪ stopień zaawansowania: o nowotwór pierwotnie klinicznie operacyjny: wyjściowo średnica guza powyżej 10 mm lub cecha cN1, jeżeli chore otrzymują systemowe leczenie przedoperacyjne (w tym zawierające trastuzumab) lub średnica komponentu inwazyjnego powyżej 10 mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego, niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego o nowotwór w stadium zaawansowania III, jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego o nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem ▪ leczenie chirurgiczne lub jego zamiar o założeniu radykalnym polegające na: amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii lub wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające). Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3 lit. c.
PERTUZUMAB [Perjeta] + **TRASTUZUMAB** [Herceptin] +	Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi: ▪ histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi ▪ nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH) ▪ wyjściowy (pierwotny) stopień zaawansowania: nowotwór w stadium III wyjściowego zaawansowania, jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego (w tym rak zapalny) lub nowotwór pierwotnie operacyjny z guzem > 2 cm i zajętymi węzłami chłonnymi lub ujemnym stanem receptorów ER i PgR
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Lek [nazwa handlowa]	Kryteria włączenia
CHT	▪ zamiar leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym polegającym na: amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych albo biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii lub wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).
TRASTUZUMAB EMTANZYNA [Kadcyla]	Leczenie chorych na nieoperacyjnego miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi: ▪ potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi: miejscowo-zaawansowany lub uogólniony ▪ nadekspresja receptorowego białka HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ); ▪ udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej terapii zawierającej trastuzumab i taksoid (podawane jednocześnie lub sekwencyjnie): w przypadku chorych leczonych uzupełniająco trastuzumabem nawrót choroby musi nastąpić w trakcie leczenia lub przed upływem sześciu miesięcy od jego zakończenia lub w przypadku chorych leczonych z powodu nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi: o udokumentowane niepowodzenie leczenia pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem lub trastuzumabem i taksoidem lub o udokumentowane niepowodzenie terapii lapatynibem z kapecytabiną (konieczne wcześniejsze leczenie z udziałem taksoidu i trastuzumabu).
TRASTUZUMAB [Herceptin]/ LAPATYNIB [Tyverb] + KAPECYTABINA	Leczenie przerzutowego raka piersi: ▪ histologiczne rozpoznanie raka piersi: z przerzutami (IV stopień zaawansowania) – dotyczy trastuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną albo miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania – dotyczy wyłącznie trastuzumabu ▪ udokumentowana nadekspresja HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH); ▪ wcześniejsze leczenie: o udokumentowane niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem: chemioterapii z użyciem antracyklin lub w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania antracyklin leków z innej grupy – dla trastuzumabu stosowanego z lekiem o działaniu cytotoksycznym lub co najmniej 2 linii chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów- dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii o brak wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi – wyłącznie dla trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy o udokumentowana progresja po leczeniu trastuzumabem – dla lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną.
PERTUZUMAB [Perjeta] + TRASTUZUMAB [Herceptin] + DOCETAKSEL	Leczenie zaawansowanego raka piersi: ▪ potwierdzony histologicznie: rak piersi uogólniony lub miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania; ▪ nadekspresja receptorowego białka HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ): ▪ obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej lub ocenialnej.
ABEMACYKLIB {Verzenis]/ PALBOCYKLIB [Ibrance]/ RYBOCYKLIB [Kisqali] +	Leczenie zaawansowanego raka piersi **palbocyklibem** ▪ rozpoznanie zaawansowanego raka piersi potwierdzone histologicznie (rak uogólniony lub miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe [chirurgia, radioterapia] jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) ▪ udokumentowana ekspresja receptora estrogenowego oraz brak nadekspresji receptora HER2 (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); ▪ obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg. kryteriów RECIST 1.1; ▪ w przypadku skojarzenia palbocyklibu z inhibitorami aromatazy brak wcześniejszego leczenia z powodu
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Lek [nazwa handlowa]	Kryteria włączenia
INHIBITOR AROMATAZY **lub** **ABEMACYKLIB** {Verzenis]/ **PALBOCYKLIB** [Ibrance]/ **RYBOCYKLIB** [Kisqali] **+** **FULWESTRANT** [Faslodex]	▪ w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z inhibitorem aromatazy brak wcześniejszego leczenia hormonalnego z powodu zaawansowanego raka piersi dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające: o a) inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotuw ynosi więcej niż 12 miesięcy albo o b) leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii) ▪ w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem: o a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi- dotyczy jedynie rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem lub o b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy lub o c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu. Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu)

CHT chemioterapia.

Leki oceniane przez AOTMiT

W tabeli poniżej przedstawiono listę technologii lekowych ocenianych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ostatnim czasie (za okres od 2019 do 2020 r.) we wskazaniu do leczenia raka piersi.

Tabela 27. Technologie lekowe oceniane przez AOTMiT w leczeniu raka piersi w latach 2019-2020.

Lek [INN]	Data	Wskazanie	Opinia
PERJETA [pertuzumab]	2020 r.	Leczenie w ramach programu lekowego „Pooperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C.50) (*AOTMiT 105/2020*).	bd.
	2019 r.	Leczenie raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami (ICD-10 C50.8) jako I linia leczenia systemowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (*AOTMiT 221/2019*).	Stanowisko Rady Przejrzystości: RP uważa za **niezasadne** finansowanie ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu z uwagi na niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania tego leku. Opinie Prezesa AOTMiT: **negatywna**.
		Leczenie rozsianego raka piersi (ICD-10 C50.9) u pacjentki leczonej wcześniej antracyklinami w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (*AOTMiT 220/2019*).	Stanowisko Rady Przejrzystości: RP uważa za **niezasadne** finansowanie ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu z uwagi na brak możliwości określenia relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku na podstawie ocenianych badań. Opinie Prezesa AOTMiT: **negatywna**.
		Leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem	Stanowisko Rady Przejrzystości: RP uważa za **niezasadne** finansowanie ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu
Talzenna® (talazoparyb)		w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

Lek [INN]	Data	Wskazanie	Opinia
		wznowy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (*AOTMiT 24/2019*).	z uwagi na niewielką korzyść kliniczną w stosunku do dostępnej, standardowej formy terapii. Opinie Prezesa AOTMiT: **pozytywna** *pod warunkiem* stosowania go u pacjentów z zajęciem węzła chłonnego.
LYNPARZA [olaparyb]	2020 r.	Leczenie trójujemnego raka piersi z mutacją *BRCA1* (ICD-10: C50) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (*AOTMiT 297/2020*)	bd.
KADCYLA [trastuzumab emtanzyna]	2020 r.	Leczenie adjuwantowe raka piersi (*AOTMiT 38/2020*). Zlecenie wycofano.	bd.
KISQALI [rybocyklib]	2020 r.	Leczenie raka piersi – rozsiew do kości (ICD-10 C50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (*AOTMiT 12/2020*).	Stanowisko Rady Przejrzystości: RP uważa za **niezasadne** finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL leku Kisqali (rybocyklib) we wnioskowanym wskazaniu z uwagi na brak przekonujących danych dotyczących efektywności klinicznej. Opinie Prezesa AOTMiT: **pozytywna**.
	2019 r.	Leczenie raka piersi (ICD-10 C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (*AOTMiT 222/2019*).	Stanowisko Rady Przejrzystości: RP uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu *pod warunkiem* stosowania u chorych w dobrym stanie ogólnym, z rakiem zaawansowanym, obecnością receptorów hormonalnych. Przed przystąpienie do programu należy ponownie ocenić możliwość włączenia do programu lekowego B.9. Opinie Prezesa AOTMiT: **pozytywna**.
TECENTRIQ [atezolizumab]	2019 r.	Leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10 C50)" (*AOTMiT 309/2019*). Zlecenie zawieszono.	bd.
VARZENIOS [abemacyklib]	2019 r.	Leczenie w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)", gdzie ma być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (*AOTMiT 193/2019*). Leczenie w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)", gdzie ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem (*AOTMiT 192/2019*).	Stanowisko Rady Przejrzystości: RP uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu *pod warunkiem* modyfikacji ceny leku. Opinie Prezesa AOTMiT: **pozytywna** *pod warunkiem* pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

W celu przedstawienia wyłącznie najbardziej aktualnych danych dotyczących postępowania w leczeniu pacjentów z rakiem piersi w poniższych podrozdziałach przedstawiono jedynie wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w latach 2014-2021 r.

2.10.2.1 *European School of Oncology* i *European Society for Medical Oncology*

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dokument stanowiący konsensus ekspertów ***European School of Oncology*** i ***European Society for Medical Oncology*** opublikowany w 2020 r. dotyczący postępowania z pacjentami z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi (ABC, z ang. *Advanced Breast Cancer*) (*ESO-ESMO 2020*).

Autorzy dokumentu jako preferowane leczenie systemowe zaawansowanego raka piersi zalecają chemioterapię w postaci monoterapii sekwencyjnej. Schematy wielolekowe powinny być zarezerwowane dla chorych z szybką progresją kliniczną, z zagrażającymi życiu przerzutami trzewnymi lub w razie potrzeby szybkiej kontroli objawów lub choroby (LoE: I, GoR: A, konsensus: 96%). W przypadku raka HER-2 ujemnego zalecanymi schematami leczenia pierwszej linii są te oparte na **antracyklinach** lub **taksanach**, pod warunkiem, że leki te nie były wcześniej stosowane u danego pacjenta. Inne opcje obejmują m. in. kapecytabinę i winorelbinę, które należy rozważyć szczególnie u chorych chcących uniknąć łysienia (LoE: I, GoR: A, konsensus: 71%). U chorych, które wcześniej otrzymywały antracykliny i taksany w leczeniu adiuwantowym lub na etapie raka przerzutowego oraz nie wymagają chemioterapii wielolekowej, zalecana jest monoterapia **kapecytabiną**, **winorelbiną** lub **erybuliną**. Rozważyć można także użycie gemcytabiny, związków platyny, innych taksanów i antracyklin liposomalnych (LoE: I, GoR: A, konsensus: 77%). U wybranych pacjentek można zastosować chemioterapię metronomiczną, np. w schemacie CM (cyklofosfamid i metotreksat) (LoE: I, GoR: B, konsensus: 98%). Jeśli taksan został użyty w leczeniu adjuwantowym, może być zastosowany ponownie pod warunkiem, że okres wolny od choroby wynosił co najmniej rok (LoE: I, GoR: B, konsensus: 93%). Wyselekcjonowane chore mogą także otrzymać **bewacyzumab** w połączeniu z chemioterapią pierwszej linii, leczenie to nie jest rekomendowane w dalszych liniach terapii (LoE: I, GoR: C, konsensus: tak - 42%, nie - 53%). W żadnym podtypie biologicznym zaawansowanego raka piersi nie jest zalecana immunoterapia z użyciem inhibitora punktu uchwytu (LoE: III, GoR: D, konsensus: 85%).

Rak HER2-ujemny z ekspresją receptorów estrogenowych (ER-dodatni)

U chorych z zaawansowanych rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych preferowana jest hormonoterapia (LoE: I, GoR: A, konsensus: 93%). U pacjentek w wieku rozrodczym eksperci zalecają leczenie analogiczne do tego stosowanego u chorych po menopauzie, pod warunkiem odpowiedniej supresji bądź ablacji jajników (LoE: opinia ekspertów, GoR: A, konsensus: 95%). Jeśli pacjentki te nie

zgadzają się na supresję/ablację jajników, jedynym dostępnym leczeniem hormonalnym pozostaje **tamoksyfen** (LoE: I, GoR: D, konsensus: 92%).

Jako możliwości homonoterapii pierwszej linii wymieniane są **inhibitory aromatazy**, **tamoksyfen** i **fulwestrant** (u mężczyzn preferencyjnie skojarzone z agonistą LHRH) (LoE: I, GoR: A, konsensus: 84%). W przypadku zaawansowanego raka piersi standardem postępowania jest skojarzenie **inhibitora CDK4/6** z hormonoterapią (**inhibitorem aromatazy** lub **fulwestrantem**) w pierwszej i drugiej linii leczenia (LoE: I, GoR: A, konsensus: 97%). Brak jest danych popierających stosowanie jako terapii podtrzymującej po chemioterapii skojarzenia inhibitora CDK4/6 z hormonoterapią. W tej sytuacji klinicznej powinna być stosowana sama hormonoterapia (LoE: brak, GoR: D, konsensus: 66%). Chorym leczonym inhibitorem aromatazy, eksponowanym wcześniej na leczenie hormonoterapią lub nie (w przypadku, gdy inhibitory CDK4/6 są niedostępne), można dodatkowo podawać **ewerolimus** (LoE: I, GoR: B, konsensus: 88%). Wraz z ewerolimusem mogą być także kojarzone **tamoksyfen** lub **fulwestrant** (LoR: II, GoR: B, konsensus: 80%). Pacjentki z wykazaną mutacją *PIK3CA* mogą otrzymywać alpelisib z fulwestrantem (LoE: I, GoR: B, konsensus: 88%). Możliwości terapii w trzeciej i dalszych liniach leczenia obejmują monoterapię związków nieużywanych wcześniej, w tym: **niesteroidowe i steroidowe inhibitory aromatazy**, **tamkosyfen**, **fulwestrant**, **octan megestrolu**, niskie dawki **estrogenu**, a także **abemacyklib** (LoE: opinia ekspertów, GoR: B, konsensus: 98%).

Zaawansowany trójujemny rak piersi (TNBC, z ang. *triple-negative breast cancer*)

Rekomendacje dotyczące chemioterapii dla raka trójujemnego bez mutacji *BRCA* nie różnią się od ogólnych dla raków HER2-ujemnych (LoE: I, GoR: A, konsensus: 98%). U pacjentek z zaawansowanym TNBC (niezależnie od statusu mutacji *BRCA*) leczonych wcześniej antracyklinami z/bez taksanów w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym może być zastosowana **karboplatyna** (LoE: I, GoR: A, konsensus: 91%). Obecnie nie jest zalecane rutynowe stosowanie antyandrogenów u chorych z zaawansowanym TNBC (LoE:II, GoR: D, konsensus: 85%). Opcją terapii pierwszej linii dla pacjentów z rakiem PD-L1-dodatnim jest **atezolizumab** w skojarzeniu z **nab-paklitakselem** (LoE: I, GoR: B, konsensus: 95%).

Zaawansowany rak piersi związany z mutacją *BRCA*

U pacjentek z zaawansowanym TNBC z mutacją *BRCA* lub zaawansowanym rakiem piersi opornym na hormonoterapię leczonych wcześniej antracyklinami z/bez taksanów preferowaną opcją terapeutyczną

są **związki platyny**, jeśli nie były wcześniej stosowane. Inne rekomendowane schematy leczenia są analogiczne do tych stosowanych w sporadycznym zaawansowanym raku piersi (LoE: II, GoR: A, konsensus: 86%).

U chorych z zawansowanym trójujemnym rakiem piersi z mutacją germinalną *BRCA* preferowanym leczeniem jest monoterapia **olaparybem** lub talazoparybem (LoE: I, GoR: A, konsensus: 78%). W przypadku raka luminalnego nieznana jest optymalna sekwencja inhibitorów PARP i hormonoterapii z/bez inhibitorów CKD4/6. Rekomendowane jest użycie inhibitorów CDK4/6 przed inhibitorami PARP ze względu na oczekiwaną korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego (LoE: opinia ekspertów, GoR: B, konsensus: 78%).

Miejscowo zaawansowany rak piersi (nieoperacyjny) (LABC)

Jako terapia pierwszej linii miejscowo zaawansowanego raka piersi zalecane jest leczenie systemowe (LoE: III, GoR: A, konsensus: 100%). W przypadku LABC HR-dodatniego leczenie obejmowe chemioterapię opartą na **antracyklinach** lub **taksanach** lub hormonoterapię (LoE: I, GoR: A, konsensus: 85%). Pacjentki z trójujemnym LABC powinny otrzymywać jako leczenie początkowe chemioterapię opartą na **taksanach** (LoE: I, GoR: A, konsensus: 85%). Dla pacjentów z zapalnym rakiem miejscowo zaawansowanym rekomenduje się stosowanie leczenia podobnego do stosowanego w niezapalnym LABC (LoE: I, GoR: A, konsensus: 93%).

2.10.2.2 European Society for Medical Oncology

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2021 roku przez ***European Society for Medical Oncology*** dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (*ESMO 2021*).

Przerzutowy rak HER2-ujemny HR-dodatni

W przypadku pacjentek z HER2-ujemnym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych standardem pierwszej linii terapii jest **hormonoterapia w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6** [I, A]. Stosowanie samej hormonoterapii należy ograniczyć do małej podgrupy pacjentów z wielochorobowością lub stanem sprawności, stanowiącymi przeciwwskazanie do leczenia skojarzonego z inhibitorem CDK4/6. U pacjentek w wieku rozrodczym należy stosować supresję funkcji jajników równolegle z leczeniem hormonalnym.

W II linii terapii wybór pomiędzy chemioterapią a dalszymi liniami hormonoterapii powinien być podejmowany indywidualnie zależnie od stanu i postaci choroby pacjenta. Opcją leczenia u chorych z mutacją *PIK3CA* i wcześniejszą ekspozycją na inhibitory aromatazy z lub bez inhibitorów CDK4/6 jest skojarzenie **fulwestrantu z alpelisibem** [I, B]. Inną możliwością jest skojarzenie ewerolimusu z eksemestanem [I, B], lub z tamoksyfenem lub fulwestrantem [II, B]. U chorych z mutacją germinalną *BRCA1/2* należy rozważyć podawanie **olaparybu** lub talazoparybu (opcjonalnie także u chorych z mutacją somatyczną *BRCA1/2* lub germinalną *PALB2*).

Ogółem w przypadku raka HR-dodatniego preferuje się stosowanie przynajmniej 2 linii terapii opartej na leczeniu hormonalnym przed wdrożeniem chemioterapii, choć należy to zrobić wcześniej u pacjentów z zagrażającą niewydolnością narządową.

W dalszych niż druga liniach leczenia hormonoterapia pozostaje opcją leczenia u pacjentów z guzem wrażliwym na takie leczenie [III, B], lecz w przypadku występowania oporności należy rozważyć chemioterapię [V, B]. Zaleca się stosowanie schematów sekwencyjnych, a leczenie skojarzone powinni otrzymywać pacjenci z zagrażającą niewydolnością narządową [II, A]. Rekomendowane substancje dla monoterapiii obejmują **antracykliny**, **taksany**, **kapecytabinę**, **erybulinę**, **winorelbinę**, **związki platyny** lub **inne**. W przypadku dostępności, opcją chemioterapii pierwszej linii jest także skojarzenie **taksanu/kapecytabiny** z **bewacyzumabem** [I, C]. U wybranych chorych możliwe jest ponowne zastosowanie antracykliny/taksanów, jeśli okres bez choroby wynosił przynajmniej rok (w takim przypadku należy rozważyć użycie **antracyklin liposomalnych** lub **paklitakselu związanego z białkiem**) [II, B]. Optymalna sekwencja terapii w przerzutowym rakiem piersi nie jest znana, dostępne opcje leczenia należy przedyskutować wraz z pacjentem [I, A].

Przerzutowy rak trójujemny (TNBC)

Leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem trójujemny zależy od charakterystyki guza. W przypadku występowania ekspresji PD-L1 zalecane jest stosowanie odpowiedniego **leczenia celowanego**. Dla raków bezekspresji PD-L1 z mutacją germinalną *BRCA* preferowanym leczeniem jest **olaparyb** lub talazoparyb [I, A] lub **chemioterapia oparta na karboplatynie** [II ,A]. Wybór pierwszej linii leczenia u pacjentów bez ekspresji PD-L1 i bez mutacji *BRCA* najczęściej stosowana jest monoterapia **taksanami**, ewentualnie **antracylinami** u chorych, którzy ich wcześniej nie stosowali. W przypadku zagrożenia niewydolnością narządową preferowane jest leczenie skojarzone oparte na **taksanach** i/lub **antracyklinach** i **bewacyzumabie** (tylko w I linii leczenia).

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Po progresji po zastosowaniu taksanów zalecane jest stosowanie **sacituzumabu** (preferowany jeśli dostępny) [I, A] lub **chemioterapii** (analogicznej jak w raku HER2-ujemnym, np., erybulina, karboplatyna, winorelbina). Brak jest danych klinicznych pozwalających na rekomendację stosowania antyandrogenów lub inhibitorów PI3K, HER2 lub AKT w zaawansowanym raku trójujemnym.

Dziedziczny rak piersi

Pacjenci z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi z mutacją germinalną *BRCA1/2* powinni otrzymywać leczenie inhibitorem PARP (**olaparybem** lub talazoparybem) niezależnie od statusu receptorów hormonalnych, jako alternatywna opcja dla chemioterapii [I, A]. Do włączenia tego leczenia nie powinno się wymagać wcześniejszego leczenia antracyklinami/taksanami ani demonstracji całkowitej hormonooporności u pacjentów HR-dodatnich [I, D]. Nie jest znane optymalne umiejscowienie inhibitorów PARP wraz z innym aktywnym leczeniem takim jak chemioterapia skojarzona z inhibitorami punktu uchwytu w raku trójujemnym czy hormonoterapia skojarzona z lekami celowanymi w raku z ekspresją receptorów hormonalnych [I, A].

2.10.2.3 National Comprehensive Cancer Network

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w 2021 roku przez ***National Comprehensive Cancer Network*** dotyczące leczenia pacjentów z rozpoznaniem raka piersi (*NCCN 1.2022*).

Leczenie nawrotowego nieoperacyjnego (miejscowego lub regionalnego) lub przerzutowego trójujemnego (TNBC) raka piersi

W przypadku pacjentek z trójujemnym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi zalecane jest stosowanie leczenia systemowego (u większości pacjentów w wielu liniach terapii). Rekomendowane schematy terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Schematy chemioterapii zalecane w leczeniu chorych z nawrotowym nieoperacyjnym (miejscowym lub regionalnym) i przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi (*NCCN 1.2022*).

	Schemat^	Kategoria rekomendacji
Schemat preferowany	▪ antracykliny: doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna ▪ taksany: paklitaksel ▪ antymetabolity: kapecytabina, gemcytabina ▪ inhibitory mikrotubul: winorelbina, erybulina ▪ związki platyny (u chorych z TNBC z mutacją *BRCA1/2*): karboplatyna, cisplatyna ▪ sacytuzumab gowitekan-hziy (u chorych z TNBC)	2A

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

	Schemat^	Kategoria rekomendacji
	▪ terapia celowana: TNBC PD-L1-dodatni, TNBC z mutacją germinalną *BRCA1/2* po co najmniej dwóch liniach terapii, w tym co najmniej jednej w chorobie przerzutowej	
Pozostałe zalecane schematy	▪ cyklofosfamid ▪ docetaksel ▪ paklitaksel w postaci kompleksu z albuminą ▪ epirubicyna ▪ iksabepilon	2A
Schemat możliwy do zastosowania z zastrzeżeniami	▪ AC: doksorubicyna/cyklofosfamid ▪ EC: epirubicyna/cyklofosfamid ▪ CMF: cyklofosfamid/metotreksat/fluorouracyl ▪ docetaksel/kapecytabina ▪ GR: gemcytabina/paklitaksel ▪ gemcytabina/karboplatyna ▪ karboplatyna + paklitaksel lub paklitaksel w postaci kompleksu z albuminą	2A

^ w przypadku medycznej konieczności (np. reakcji nadwrażliwości) u wybranych pacjentów można stosować alternatywne taksany w stosunku do podanych.

Ponadto, autorzy wytycznych NCCN zwracają uwagę na dodatkowe, celowane terapie, które można zastosować w określonych podgrupach pacjentów w leczeniu przerzutowego lub nawrotowego raka piersi. W tabeli poniżej podsumowano odnalezione dane.

Tabela 29. Dodatkowe terapie zalecane w przypadku ekspresji określonych biomarkerów (*NCCN 1.2022*).

Podtyp raka piersi	Biomarker	Metoda detekcji	Technologia lekowa	Kategoria dowodów NCCN	Kategoria preferencji NCCN
każdy	mutacja *BRCA1* i *BRCA2*	sekwencjonowanie genomu – badanie mutacji germinalnych (*germline sequencing*)	olaparyb talazoparyb^	1	preferowane
HR-dodatni/HER2-ujemny	mutacja *PIK3CA*	PCR, badanie panelu molekularnego	alpelisib + fulwestrant	1	preferowane w II i kolejnych liniach terapii
HR-ujemny/HER2-ujemny	ekspresja PD-L1	IHC	pembrolizumab + chemioterapia (paklitaksel w postaci kompleksu z albuminą, paklitaksel, gemcytabina lub karboplatyna)	2A	preferowane w I linii terapii
każdy	fuzja *NTRK*	FISH, NGS, PCR	larotrektynib entrektynib	2A	możliwy do zastosowania z zastrzeżeniami

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Podtyp raka piersi	Biomarker	Metoda detekcji	Technologia lekowa	Kategoria dowodów NCCN	Kategoria preferencji NCCN
każdy	MSI-H/dMMR	IHC, PCR	pembrolizumab dostarlimab-gxly	2A	możliwy do zastosowania z zastrzeżeniami
każdy	TMB-H	NGS	pembrolizumab	2A	możliwy do zastosowania z zastrzeżeniami

^ rekomendowane dawkowanie to: 1 mg *p.o.* w 28-dniowych cyklach.

Autorzy wytycznych NCCN zalecają wykonywania badania obecności mutacji *BRCA1/2* u wszystkich pacjentek, u których dochodzi do nawrotu choroby lub rozpoznania choroby przerzutowej w celu identyfikacji potencjalnych kandydatek do leczenia inhibitorami PARP. W wytycznych podkreśla się, że talazoparyb i olaparyb są zarejestrowane przez FDA do stosowania w leczeniu pacjentek z HER2-ujemnym rakiem piersi, ale panel ekspertów sugeruje celowość zastosowania tych technologii we wszystkich podtypach raka piersi z mutacją *BRCA 1* lub *2*.

Leczenie nawrotowego nieoperacyjnego (miejscowego lub regionalnego) lub przerzutowego HER2-ujemnego HR-dodatniego raka piersi

W przypadku nieoperacyjnego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych wybór początkowej terapii zależy od stanu pacjentki. U pacjentek z kryzysem trzewnym (*visceral crisis*) zalecane jest rozważenie rozpoczęcia systemowego leczenia cytotoksycznego (u większości pacjentek wielu linii), przy czym zalecane schematy terapii są analogiczne jak w raku trójujemnym (opisano powyżej, patrz:Tabela 1Tabela 28).

U pacjentek bez kryzysu trzewnego zalecane leczenie jest zależne od statusu menopauzalnego pacjentki i wcześniejszego stosowania hormonoterapii. Chore po menopauzie powinny otrzymywać leczenie systemowe, a pacjentki w wieku rozrodczym terapię systemową połączoną z ablacją lub supresją jajników (jeśli nie otrzymywały hormonoterapii w okresie ostatniego roku, można rozważyć zastosowanie samych selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych). Zalecane schematy terapii u pacjentek z rakiem HER2-ujemnym HR-dodatnim bez kryzysu wisceralnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Schematy chemioterapii zalecane w leczeniu chorych z nawrotowym nieoperacyjnym (miejscowym lub regionalnym) i przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi (*NCCN 1.2022*).

	Schemat	Kategoria rekomendacji
Schematy preferowane, I linia terapii	▪ inhibitor aromatazy + inhibitor CDK4/6 (amebacyklib, palbocyklb lub rybocyklib	1

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

	Schemat	Kategoria rekomendacji
	▪ selektywny regulator antagonista (*down-regulator*) (fulwestrant – kategoria 1) receptorów estrogenów + niesteroidowy inhibitor aromatazy (anastrozol, letrozol) ▪ fulwestrant + inhibitor CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib, rybocyklib)	
Schematy preferowane, II linia terapii	▪ fulwestrant + inhibitor CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib), jeśli inhibitor CDK4/6 nie był wcześniej stosowany^	1
	▪ ewerolimus + hormonoterapia (eksemestan, fulwestrant, tamoksyfen)^# ▪ terapia celowana – guzy z mutacją *PIK3CA*^	2A
Schematy preferowane, I i kolejne linie terapii	▪ selektywny antagonista (*down-regulator*) receptorów estrogenowych – fulwestrant ▪ niesteroidowy inhibitor aromatazy – anastrozol, letrozol ▪ selektywny moulator receptorów estrogenowych – tamoksyfen ▪ steroidowy inhibitor aromatazy- eksemestan	2A
Schematy rekomendowane z ograniczeniami, dalsze linie terapii	▪ octan megestrolu ▪ estradiol ▪ abemacyklib^@	2A

^ w przypadku progresji choroby w trakcie terapii inhibitorem CDK4/6, inhibitorem PI3K lub w trakcie terapii zawierającej ewerolimus, istnieją jedynie ograniczone dane odnośnie ponownego zastosowania podobnej terapii;

skojarzenie eksemestanu z ewerolimusem można rozważyć u pacjentów po progresji podczas terapii niesteroidowym inhibitorem aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy po jej zakończeniu;

@ wskazany po progresji podczas ostatniej linii hormonoterapii i podczas ostatniej linii chemioterapii stosowanej w chorobie przerzutowej.

W przypadku progresji po zastosowanej terapii systemowej należy zastosować leczenie układowe jak w raku trójujemnym (opisano powyżej, patrz:Tabela 1Tabela 28). Alternatywnie, w przypadku braku oporności na hormonoterapię, można zastosować kolejnąlinie terapii hormonalnej z lub bez terapii celowanej. Jeśli nie stwierdza się korzyści klinicznej po kolejnych (do 3 łącznie) liniach terapii opartej na leczeniu hormonalnym lub w przypadku wystąpienia objawowej choroby trzewnej, należy zastosować schematy leczenia systemowego zalecane w raku HER2—ujemnym (patrz: Tabela 28).

2.10.2.4 AGO Breast Committee

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje opublikowane w 2021 roku opracowane przez ***Breast Committee*** należącego do ***Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie*** **(AGO)** dotyczące diagnostyki i leczenia wczesnego i zaawansowanego raka piersi (*AGO 2021*).

Hormonoterapia w leczeniu pacjentek z przerzutowym rakiem piersi

Autorzy wytycznych zalecają hormonoterapię w pierwszej linii terapii u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi z obecną lub nieznaną ekspresją receptorów hormonalnych (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++). Autorzy wyróżniają różne schematy hormonoterapii zależnie od status menopauzalnego chorej, jednak zaznaczają, że pacjentki w wieku rozrodczym leczone analogami GnRH lub te po operacji wycięcia jajników

mogą być leczone analogicznie do chorych po menopauzie. Zalecane schematy terapii hormonalnej zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Schematy hormonoterapii zalecane u pacjentek z HER-2 ujemnym przerzutowym rakiem piersi (*AGO 2021*).

Przed menopauzą				Po menopauzie			
Schemat leczenia	LoE	GR	AGO	Schemat leczenia	LoE	GR	AGO
GnRH-A + fulwestrant + inhibitor CDK4/6	2b	B	++	<u>Monoterapia</u>			
GnRH-A + AI + rybocyklib	1b	B	++	fulwestrant 500 mg	1b	B	+
GnRH-A + AI + palbocyklib/abemacyklib	3/5b	C	+	AI^	1a	A	+
GnRH-A + tamoksyfen + palbocyklib/abemacyklib	2b	B	+/-	tamoksyfen	1a	A	+
GnRH-A + tamoksyfen (vs OFS/tamoksifen)	1a	A	+	fulwestrant 250mg + anastrozol	1b	B	+/-
OFS	2b	B	+	powtórzenie wcześniejszego schematu	5	D	+/-
tamoksyfen	2b	B	+/-	<u>Inne schematy leczenia oddziałujące na układ dokrewny</u>			
GnRH-A + AI (w I i II linii terapii)	2b	B	+	inhibitor CDK4/6[&] + niesteroidowy AI	1b	B	++
GnRH-A + fulwestrant	1b	B	+	inhibitor CDK4/6[&] + fulwestrant	1b	B	++
AI bez OFS	3	D	--	monoterapia abemacyklibem	3	C	+/-
-	-	-	-	alpelisib + fulwestrant (gdy mutacja *PIK3CA*)	1b	B	+
-	-	-	-	ewerolimus + eksemestan	1b	A	+
-	-	-	-	ewerolimus + tamoksyfen	2b	B	+
-	-	-	-	ewerolimus + letrozol	2b	B	+/-
-	-	-	-	ewerolimus + fulwestrant	2b	B	+
-	-	-	-	inhibitor CDK4/6 po progresji	5	D	-
-	-	-	-	zmiana inhibitora CDK4/6 ze względu na toksyczność	5	D	+/-
-	-	-	-	<u>Schematy hormonoterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem</u>			
-	-	-	-	w ramach terapii podtrzymującej po remisji po leczeniu bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią	1b	B	+/-
-	-	-	-	jako pierwsza linia leczenia choroby w stadium zaawansowanym	1b	B	+/-

GnRH-A – agonista GnRH, AI – inhibitor aromatazy, OFS – supresja czynności jajników;

^ brak jest dowodów na wyższość któregokolwiek inhibitora aromatazy. Zalecane jest stosowanie AI niesteroidowego ze względu na rekomendacje dotyczące stosowania ewerolimusu z eksemestanem po leczeniu inhibitorem aromatazy;

[&] abemacyklib, palbocyklib, rybocyklib.

Autorzy wyróżniają także podgrupę chorych z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi, u których występuje mutacja genu *BRCA*. U tych pacjentek zalecane jest użycie **olaparybu** (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++) lub talazoparybu (LoE: 1b, GR: B, AGO: ++).

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Chemioterapia z lub bez terapii celowanej w leczeniu chorych z przerzutowym raka piersi

Autorzy jako wskazania do chemioterapii w monoterapii wymieniają, powolną, niezagrażającą życiu progresję choroby oraz niewrażliwość lub progresję podczas hormonoterapii. Z kolei u pacjentów z ciężkimi objawami lub ciężką niewydolnością narządową wskazane jest zastosowanie polichemioterapii (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++). Zalecane schematy monoterapii i chemioterapii wielolekowej I linii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Zalecane schematy chemioterapii I linii w leczeniu przerzutowego raka piersi (*AGO 2021*).

Schematy leczenia^	LoE	GR	AGO
Schematy monoterapii			
paklitaksel (q1w), docetaksel (q3w)	1a	A	++
doksorubicyna, epirubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana	1b	A	++
winorelbina	3b	B	+
kapecytabina	2b	B	+
nab-paklitaksel	2b	B	+
Schematy chemioterapii wielolekowej			
doksorubicyna + taksany	1b	A	++
paklitaksel + kapecytabina	2b	B	+
docetaksel + kapecytabina po terapii adjuwantowej doksorubicyną	1b	A	+
taksany + gemcytabina po terapii adjuwantowej doksorubicyną	2b	B	++
doksorubicyna/doksorubicyna liposomalna pegylowana + cyklofosfamid	1b	B	++

^ u pacjentów z rakiem ER+ wymienione schematy są zalecane jedynie gdy hormonoterapia nie jest wskazana lub gdy powinna być zakończona.

Opisane zostały także schematy terapii cytotoksycznej zalecane u pacjentów z HER2-ujemnym HR-dodatnim rakiem piersi po wcześniejszej terapii antracyklinami w leczeniu adjuwantowym lub w I linii leczenia raka przerzutowego, a także te stosowane po wcześniejszej terapii adjuwantowej taksanami skojarzonymi z antracyklinami . Schematy te zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 33 Zalecane schematy terapii cytotoksycznej w leczeniu pacjentek z przerzutowym HER2-ujemnim HR-dodatnim rakiem piersi (*AGO 2021*).

Po wcześniejszej terapii antracyklinami				Po wcześniejszej terapii adjuwantowej taksanami skojarzonymi z antracyklinami			
Schemat leczenia	LoE	GR	AGO	Schemat leczenia	LoE	GR	AGO
paklitaksel q1w	1a	A	++	kapecytabina	2b	B	++
docetaksel q3w	1b	A	++	erybulina	1b	B	++

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Po wcześniejszej terapii antracyklinami				Po wcześniejszej terapii adjuwantowej taksanami skojarzonymi z antracyklinami			
Schemat leczenia	LoE	GR	AGO	Schemat leczenia	LoE	GR	AGO
kapecytabina	2b	B	++	winorelbina	2b	B	++
nab-paklitaksel	2b	B	++	doksorubicyna liposomalna pegylowana	2b	B	+
doksorubicyna liposomalna pegylowana	2b	B	+	powtórna terapia taksanami^	2b	B	+
erybulina	1b	B	+	powtórna terapia antracyklinami^	3b	C	+
winorelbina	2b	B	+	terapia metronomiczna (np. cyklofosfamid + metotreksat)	2b	B	+
docetaksel + doksorubicyna liposomalna pegylowana	1b	B	+/-	gemcytabina + cisplatyna/karboplatyna	2b	B	+/-

^ po co najmniej rocznym okresie wolnym od choroby.

Wyróżniono także schematy leczenia stosowane u pacjentów z potrójnie ujemnym przerzutowym rakiem piersi stosowane niezależnie od statusu PD-L1 oraz mutacji *BRCA1/2*. Schematy te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Zalecane schematy terapii w leczeniu pacjentek z przerzutowym trójujemnym rakiem piersi niezależnie od statusu PD-L1 oraz obecności mutacji *BRCA1/2* (*AGO 2021*).

Schematy leczenia	LoE	GR	AGO
bewacyzumab dodany do terapii pierwszej linii	1b	B	+
sacituzumab govitecan (po 2 liniach standardowej terapii)	1b	B	+
karboplatyna (vs docetaksel)	1b	B	+/-
gemcytabina/cisplatyna (vs gemcytabina/paklitaksel)	1b	A	+
nab-paklitaksel/karboplatyna (vs karboplatyna/ gemcytabina)	2b	B	+

U pacjentek z przerzutowym rakiem piersi z mutacją *BRCA1/2* może być stosowana standardowa terapia (taka jak u chorych bez mutacji *BRCA1/2*) (AGO: ++). U pacjentek nieotrzymujących wcześniej związków platyny zamiast docetakselu należy stosować **karboplatynę** (LoE: 1b, GR: B, AGO: +). U chorych z rakiem HER2-ujemnym związanym z mutacją germinalną genów *BRCA1/2* zalecane są **olaparyb** (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++) lub talazoparyb (LoE: 1b, GR: B, AGO: ++).

U chorych z HER2-ujemnym rakiem piersi jedną z opcji terapeutycznych jest także zastosowanie bewacyzumabu. Schematy leczenia zawierające bewacyzumab zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 35 Schematy terapii zawierajace bewacyzumab zalecane u pacjentek z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi (*AGO 2021*).

Schematy leczenia	LoE	GR	AGO
Schematy leczenia pierwszej linii			
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*		

Schematy leczenia	LoE	GR	AGO
paklitaksel (q1w) + bewacyzumab	1b	B	+
kapecytabina + bewacyzumab	1b	B	+
antracykliny + bewacyzumab	2b	B	+/-
nab-paklitaksel + bewacyzumab	2b	B	+/-
docetaksel (q3w) + bewacyzumab	1b	B	+/-
Terapia podtrzymująca po chemioterapii docetakselem z bewacyzumabem			
kapecytabina + bewacyzumab	1b	B	+/-
Schematy drugiej linii terapii			
taksany + bewacyzumab	1b	B	+/-
kapecytabina + bewacyzumab	1b	B	+/-
gemcytabina/winorelbina + bewacyzumab	1b	B	-
terapia drugiej linii stosowana wielokrotnie	1b	B	-

Hormonoterapia adjuwantowa u pacjentek z rakiem piersi

Hormonoterapia adjuwantowa dzieli się na etap wstępny (lata 1-5) oraz etap rozszerzony (lata 6-10+). Standardowy czas trwania terapii wynosi 5 lat. U pacjentek po menopauzie leczeniem pierwszej linii powinien być inhibitor aromatazy, szczególnie w przypadku raka zrazikowego i/lub wysokiego ryzyka wznowy. Schematy hormonoterapii adjuwantowej zalecane u pacjentek przed i po menopauzie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Schematy hormonoterapii adjuwantowej zalecane u pacjentek przed i po menopauzie (AGO *2021*).

Przed menopauzą				Po menopauzie			
Schemat leczenia	LoE	GR	AGO	Schemat leczenia	LoE	GR	AGO
Etap wstępny terapii (lata 0-5)							
tamoksyfen przez 5 lat (niskie ryzyko wznowy)	1a	A	++	AI przez pierwsze 5 lat	1a	A	++
tamoksyfen + OFS przez 2-5 lat(umiarkowane ryzyko wznowy)	2b	C	++	niesteroidowy AI (rak zrazikowy)	2b	B	+
AI + OFS przez 5 lat (wysokie ryzyko wznowy)	1b	B	+	wysokie ryzyko wznowy	2b	B	+
GnRH w monoterapii^	1a	B	+	terapia sekwencyjna przez pierwsze 5 lat	1a	A	++
				tamoksyfen przez 2-3 lata-> AI	1a	A	++
				AI przez 2-3 lata-> tamoksyfen	1b	C	++
				tamoksyfen 20 mg/d przez 5 lat&	1a	A	+

Przed menopauzą				Po menopauzie			
Schemat leczenia	LoE	GR	AGO	Schemat leczenia	LoE	GR	AGO
Etap rozszerzony terapii (lata 6-10)#							
tamoksyfen przez 5 lat po tamoksyfenie przez 5 lat	1a	A	++	tamoksyfen przez 5 lat po tamoksyfenie przez 5 lat	1a	A	+
AI przez 2-5 lat po tamoksyfenie przez 5 lat@	1b	B	+	AI przez 2-5 lat po tamoksyfenie przez 5 lat	1a	A	++
tamoksyfen przez 5 lat po hormonoterapii + OFS przez 5 lat	5	D	+	hormonoterapia z AI przez 2-5 lat po terapii wstępnej zawieającej AI			
-	-	-	-	wysokie ryzyko i dobra tolerancja AI	1a	A	+
-	-	-	-	niskie ryzyko, zła tolerancja AI	1a	A	-
-	-	-	-	przerwanie hormnoterapii do 3 miesięcy	1b	B	+/-

AI – inhibitor aromatazy, OFS – supresja funkcji jajników;
^ tylko wtedy, gdy występuje istotne przeciwwskazanie dla tamoksyfenu vs braku terapii;
& można zaoferować pacjentkom w wieku podeszłym lub chorym z bardzo niskim ryzykiem wznowu lub w przypadku występowania przeciwwskazań do stosowania AI;
# stosowana w przypadku wysokiego ryzyka wznowy;
@ u pacjentek, u których menopauza wystąpiła podczas terapii.

U pacjentek z wysokim ryzykiem wznowy do standardowej hormonoterapii adjuwanowej można rozważyć dodanie abemacyklibu przez 2 lata (LoE: 2b, GR: C, AGO: +/-), lecz nie powinno się dodawać palbocyklibu przez 2 lata (LoE: 2b, GR: C, AGO: -), ani przez rok (LoE: 1b, GR: B, AGO: -).

Ponadto pacjentki kwalifiujące się do (neo)adjuwantowej chemioterapii należy skonsultować ze specjalistą odnośnie zachowania płodności (++). Rekomenduje się stosowanie GnRH w celu zachowania funkcji jajników (> 2 tygodnie przed chemioterapią, niezależnie od statusu receptorów hormonalnych) (LoE: 1a, GR: A, AGO: +) i zachowania płodności (LoE: 1b, GR: A, AGO: +/-).

Adjuwantowa terapia cytotoksyczna i celowana w leczeniu pacjentek z rakiem piersi

W przypadku występowania wskazań do chemioterapii preferowana powinna być terapia systemowa neoadjuwantowa.

Stosowanie chemioterapii u pacjentek z rakiem HER2-ujemnym HR-dodatnim zależy od ich grupy ryzyka: w przypadku chorych niskiego ryzyka powinna być stosowana hormonoterapia bez chemioterapii (AGO: ++), a u pacjentek wysokiego ryzyka zalecane jest stosowanie chemioterapii opartej na **antracyklinach** i **taksanach** w standardowym dawkowaniu (q3w) (AGO: +) lub chemioterapię o zwiększonej częstości dawek (*dose dense*) (AGO: ++), a po chemioterapii należy zastosować hormonoterapię (AGO: ++). W przypadku raka trójujemnego zalecane są schematy chemioterapii w standardowym dawkowaniu (oparte na **antracyklinach** i **taksanach**) (AGO: +) lub o zwiększonej częstości dawek (AGO: ++), a także

chemioterapia neoadjuwantowa zawierająca **związki platyny** (AGO: +), opcjonalnie skojarzona z **inhibitorami punktów uchwytu** (AGO: +/-, zalecany udział w badaniu klinicznym). U pacjentek z TNBC bez zajęcia węzłów chłonnych chemioterapia jest wskazana u pacjentek ze zmianami o dużej średnicy (> 10 m) (LoE: 2b, GR: B, AGO: ++), a dla zmian mniejszych wskazania są słabsze: 5-10 mm – LoE 2b, GR: B, AGO: +; ≤ 5 mm – LoE: 2b, GR: B, AGO: -.

Ogólne zalecenia dotyczące chemioterapii adjuwantowej niezawierającej trastuzumabu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37 Ogólne zalecenia dotyczące chemioterapii adjuwantowej niezawierającej trastuzumabu (*AGO 2021*).

Schematy leczenia	LoE	GR	AGO
chemioterapia o zwiększonej częstości dawek (*dose dense*) oparta na antracyklinach/taksanach (w tym cotygodniowa)	1a	A	++
chemioterapia oparta na antracyklinach/taksanach o standardowym dawkowaniu (q3w)	1a	A	+
chemioterapia oparta na antracyklinach/taksanach „dostosowana do pacjentki”	1b	B	+/-
w przypadku braku możliwości zastosowania antracyklin:	2b	B	+/-
docetaksel + cyklofosfamid	1b	B	+
paklitaksel w monoterapii cotygodniowo	1b	B	+/-
CMF (cyklofosfamid/metotreksat/5-fluorouracyl)	1a	A	+/-
niskodawkowa chemioterapia podrzymująca	1b	B	-

Zalecane schematy chemioterapii adjuwantowej zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 38 Zalecane schematy chemioterapii adjuwantowej niezawierającej trastuzumabu (*AGO 2021*).

Schematy leczenia	LoE	GR	AGO
Schematy sekwencyjne o zwiększonej częstości dawkowania (*dose-dense*) i/lub dawkach leków (*dose-escalated*)			
Zwiększona częstość dawkowania (*dose-dense*)			
A_{60} × 4-> Pac_{175} × 4-> C_{600} × 4 q2w	1b	A	++
$A_{60}C$ q2w × 4-> Pac_{175} q2w × 4	1b	B	++
$E_{90}C$ q2w × 4-> Pac_{175} q2w × 4	1b	A	++
$E_{90}C$ q2w × 4-> Pac_{80} q1w × 12	1b	B	++
$NabPac_{125}$ x 8-12-> $E_{90}C$ q2(3)w x4	1b	B	+
+ zwiększone dawki leków (*dose-escalated*) – zajęte ≥ 5 węzły chłonne			
E_{150} -> Pac_{225}-> C_{2500} q2w	1b	A	++
Schematy chemioterapii o standardowym dawkowaniu			

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Schematy leczenia	LoE	GR	AGO
Schematy oparte na antracyklinach/taksanach			
EC^ q3w × 4-> Pac q1w × 12	2b	B	++
AC q3w × 4-> Pac q1w × 12	1b	A	++
$A_{60}C$ q3w × 4-> D_{100} × 4	1b	A	+
$E_{90}C$^ q3w × 4-> D_{100} × 4	1b	B	+
$D_{75}A_{50}C$ q3w × 6	1b	A	+
Schematy bez antracyklin			
$D_{75}C_{600}$ × 6 odowiada efektywnością EC-> D	1b	B	+
DC wykazuje wyższą skuteczność niż 4 × AC	1b	B	+
P_{80} w monoterapii q1w	1b	B	+/-
CMF	1a	A	+/-
Schematy bez taksanów			
$F_{500}E_{100}C_{500}$ × 6	2b	B	+
Pozostałe schematy chemioterapii			
Schemat leczenia zawierający kapecytabinę w leczeniu raka trójujemnego	1a	B	+/-
ogółem	1a	A	+/-
w terapii postneoadjuwantowej u pacjentów bez całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) nieleczonych wcześniej związkami platyny	1a	A	+
Schemat leczenia zawierający związki platyny w leczeniu raka trójujemnego	5	D	+
Schemat leczenia adjuwantowego bez antracyklin w leczeniu raka trójujemnego	1b	B	+
Schemat leczenia adjuwantowego oparty na antracyklinach w leczeniu raka trójujemnego	5	D	+/-
EC/AC skojarzone z 5-fluorouracylem	1b	A	--
Terapia celowana			
bewacyzumab	1b	B	--

A - doksorubicyna, C - cyklofosfamid, D - docetaksel, E - epirubicyna, F – 5-fluorouracyl, M - metotreksat, Pac – paklitaksel, × 4 – 4 dawki. Liczby w indeksie dolnym odnoszą się do zalecanych dawek leków;
^ wyniki ekstrapolowane z prób klinicznych doksorubicyny.

W ramach terapii postneoadjuwantowej u pacjentek z rakiem HR-dodatnim zalecana jest hormonoterapia odpowiednia do status menopauzalnego (niezależnie od osiągnięcia całkowitej odpowiedzi patologicznej [pCR]) (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++) lub **kapecytabina** (u pacjentek bez całkowitej odpowiedzi patologicznej [pCR]) (LoE: 3b, GR:C, AGO: +/-), ewentualnie skojarzenie hormonoterapii z abemacycklibem (LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-). Nie zaleca się łączenia hormonoterapii z palbocyklibem (LoE: 1b, GR: B, AGO: -). Opisywane skojarzenie hormonoterapii z abemacyklibem/palbocyklibem zalecane jest głównie

w kontekście badań klinicznych. U chorych z rakiem trójujemnym, którzy nie osiągnęli całkowitej odpowiedzi patologicznej, należy stosować **kapecytabinę** (do 8 cykli), jeśli wcześniej nie były stosowane związki platyny (LoE: 1b, GR: B, AGO: +) lub terapie eksperymentalne w ramach badan klinicznych (LoE: 5, GR: D, AGO: +).

Neoadjuwantowa terapia systemowa u pacjentek z rakiem piersi

Wskazania do terapii neoadjuwantowej obejmują zapalnego raka piersi (LoE: 2b, GR:B, AGO: ++), nieoperacyjnego raka piersi (LoE: 1c, GR: A, AGO: ++), dużego operacyjnego raka piersi wymagającego mastektomii, jeśli celem jest oszczędzenie piersi (w połączeniu z następczą terapią adjuwantowa) (LoE: 1b, GR: B, AGO: ++). Jej stosowanie zalecane jest także, jeśli wskazana jest podobna chemioterapia w leczeniu adjuwantowym (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++) i w celu dostosowania terapii adjuwantowej do grupy ryzyka pacjentki (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++).

W terapii neoadjuwantowej zalecane jest stosowanie standardowych protokołów terapii systemowej takich jak w leczeniu adjuwantowym (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++). U pacjentek można stosować też **taksany**, a po nich **antracykliny** (LoE; 1a, GR: A, AGO: +). W przypadku raka trójujemnego, niezależnie od statusu *BRCA*, należy stosować **związki platyny** (LoE: 1a, GR: B, AGO: +). W leczeniu neoadjuwantowym cotygodniowa terapia **nab-paklitakselem** powinna być preferowana w stosunku do cotygodniowej terapii paklitakselu (LoE: 1b, GR: B, AGO: +). W kontekście badania klinicznego można rozważyć skojarzenie chemioterapii z inhibitorami punktu uchwytu w leczeniu raka trójujemnego (LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-).

W przypadku stwierdzenia wczesnej odpowiedzi klinicznej po chemioterapii neoadjuwantowej zalecane jest ukończenie pełnej zaplanowanej chemioterapii (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++). Jeśli nie stwierdzono odpowiedzi klinicznej po terapii neoadjuwantowej, zalecane jest dokończenie zaplanowanej terapii i przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego (LoE: 2b, GR: C, AGO: ++) lub zamiana leków na takie bez oporności krzyżowej (LoE: 2b, GR: B, AGO: +). Wśród zalecanych opcji wymieniane są: zamiana schematu zawierającego doksorobicynę/epirubicynę + cyklofosfamid na **docetaksel** lub terapię cotygodniową **paklitakselem** (LoE: 2b, GR: B, AGO: +) oraz zmiana schematu zawierającego docetaksel, doksorubicynę i cyklofosfamid na **winorelbinę/kapecytabinę** (LoE: 1b, GR: B, AGO: +). W przypadku wystąpienia progresji choroby należy zakończyć terapię neoadjuwantową i przeprowadzić zabieg operacyjny (LoE: 4, GR: D, AGO: ++), a w trapii adjuwantowej zastosować leki bez oporności krzyżowej w odniesieniu do poprzedniej terapii (LoE: 4, GR: D, AGO: +/-). Istotna jest też ponowna ocena biologii guza (LoE: 5, GR: D, AGO: +/-).

U wybranych pacjentek z nieoperacyjnym rakiem piersi lub nie kwalifikujących się do chemioterapii w terapii neoadjuwantowej można zastosować hormonoterapię, przez co najmniej 4-6 miesięcy lub do uzyskania najlepszej odpowiedzi/progresji. Wybór konkretnej terapii zależy od statusu menopauzalnego pacjentki. Chore po menopauzie mogą odnieść korzyść w zakresie późniejszego zabiegu oszczędzające pierś (LoE: 1b, GR: A, AGO: +), u pacjentek HER2-ujemnych zalecane są inhibitory aromatazy stosowane przez co najmniej 6 miesięcy, choć optymalna długość leczenia nie jest znana (LoE: 1a, GR: B, AGO: +). Chore przed menopauzą mogą otrzymywać tamoksyfen (LoE: 2b, GR: C, AGO: +) lub skojarzenie inhibitorów aromatazy z analogami LHRH (LoE: 1b, GR: C, AGO: +/-).

2.10.2.5 *Spanish Breast Cancer Research Group, Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumors*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne SEOM z 2018 r. dotyczące zasad postępowania w przypadku zaawansowanego i nawracającego raka piersi, ustalone na podstawie konsensusu 10 ekspertów z grup GEICAM (*Spanish Beast Cancer Research Group*) i SOLTI (*Spanish Collaborative Group for the Study, treatment and other experimental strategies in solid tumors*) (*SEOM 2018*).

Hormonoterapia w leczeniu pacjentek z HER2-ujemnym HR-dodatnim rakiem piersi

U większości chorych z zaawansowanym luminalnym rakiem piersi preferowanym leczeniem jest hormonoterapia (LC: wysoki, GR: A). Nie jest zalecane kojarzenie hormonoterapii z chemioterapią (LC: niski, GR: D). Autorzy wyróżniają różne strategie hormonoterapii w odniesieniu do statusu menopauzalnego chorych.

U pacjentek po menopauzie jako pierwszą linię terapii zaleca się:

- inhibitory aromatazy III generacji (**anastrozol**, **letrozol**, **eksemestan**), które są lepsze niż tamoksyfen. Wszystkie 3 inhibitory aromatazy są równie skuteczne (LC: wysokie, GR: A);
- **fulwestrant** 500 mg;
- **niesteroidowy inhibitor aromatazy/fulwestrant** w skojarzeniu z **inhibitorem CDK4/6**.

Jeśli brak jest przeciwwskazań, preferowaną opcją jest hormonoterapia w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6. Jeśli żadna z wymienionych opcji nie może być użyta, zaleca się stosowanie tamoksyfenu (LC: wysoki, GR: A). Jeśli w pierwszej linii terapii była stosowana terapia, należy rozważyć użycie samej hormonoterapii bez inhibitora CDK4/6 (LC: niski, GR: B).

Wybór terapii II linii zależy w dużej mierze od wcześniej zastosowanego leczenia:

- **inhibitory aromatazy** są lepsze niż progestyny, a równie skuteczne jak **fulwestrant** w dawce 250 mg. W drugiej linii dla **fulwestrantu** lepsze jest stosowanie dawki wyższej, 500 mg, niż 250 mg;
- u pacjentek leczonych wcześniej inhibitorem aromatazy optymalną terapią jest **fulwestrant** w dawce 500 mg. Można rownież rozważyć użycie **inhibitora aromatazy innej klasy** (niesteroidowego lub steroidowego);
- u pacjentek niestosujących wcześniej inhibitora CDK4/6 (po progresji podczas terapii inhibitorem aromatazy) leczenie **fulwestrantem** w skojarzeniu **z inhibitorem CDK4/6** jest lepsze niż fulwestrant w monoterapii (LC: wysoki, GR: A);
- u pacjentek po progresji podczas terapii inhibitorem aromatazy **hormonoterapia w skojarzeniu z inhibitorem mTOR** jest lepsza niż sama hormonoterapia, lecz pogarsza to tolerancję leczenia.

Brak jest odpowiednich danych, by określić optymalną terapię po progresji podczas stosowania inhibitora CDK4/6 w pierwszej linii leczenia.

Dane dla dalszych niż druga linii terapii są ograniczone. U pacjentek, które odniosły korzyść z poprzednio stosowanych schematów hormonoterapii, można zastosować **nieużywane wcześniej schematy hormonoterapii**, **progestyny** lub **inne formy hormonoterapii** (LC: umiarkowany, GR: B).

U kobiet przed menopauzą z luminalnym rakiem piersi optymalną terapią jest indukcja supresji funkcji lub ablacji jajników w połączeniu z lekiem działającym na układ dokrewny. Po osiągnięciu menopauzy należy stosować leczenie dostosowane do statusu menopauzalnego (LC: wysoki, GR: A). Pacjentki, które nie wyrażają zgody na supresję funkcji jajników, powinny otrzymywać **tamoksyfen** (LC: wysoki, GR: B).

Terapia celowana u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi

U pacjentek z HR-dodatniem HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi leczeniem z wyboru jest skojarzenie **inhibitora CDK4/6** z **inhibitorem aromatazy** (LC: wysoki, GR: A). Zastosowanie tego leczenia jest również właściwe u pacjentek, które nie były wcześniej leczone inhibitorem CDK4/6 (LC: umiarkowany, GR: B). Skojarzenie **inhibitora CDK4/6** z **fulwestrantem** wykazuje skuteczność w leczeniu pierwszej linii chorych z rakiem hormonowrażliwym (LC: wysoki, GR: A). Terapia ta jest preferowana u pacjentek z rakiem HR-dodatnim HER2-ujemnym opornym na hormonoterapię (LC: wysoki, GR: A). Wymienione schematy leczenia u pacjentek w wieku rozrodczym wymagają dodatkowo terapii supresji lub ablacji jajników.

Leczenie skojarzone **inhibitorem aromatazy** z **ewerolimusem** może być zastosowane u pacjentek z HR-dodatnim HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi.

U pacjentek z zaawansowanym trójujemnym lub HER2-ujemnym podobnym do luminalnego (*luminal-like*) rakiem piersi z mutacją *BRCA1/2* można zastosować inhibitory PARP: **olaparyb** lub talazoparyb. Chore te powinny otrzymywać wcześniej leczenie w postaci terapii (neo)adjuwantowej lub do dwóch linii leczenia chemioterapią z udziałem taksanów i antracyklin z powodu choroby przerzutowej oraz ich choroba nie powinna wykazywać oporności na związki platyny (LC: wysoki, GR: A).

Leczenie chorych z trójujemnym rakiem piersi

Standardową terapią u pacjentek z trójujemnym rakiem piersi jest chemioterapia. Preferowanym podejściem jest monoterapia sekwencyjna, a leczenie skojarzone należy proponować pacjentom z agresywnym, objawowym lub zagrażającym życiu podtypem nowotworu (LC: wysoki; GR: A).

Terapią pierwszej linii u pacjentek nieprzyjmujących wcześniej chemioterapii są **antracykliny** i/lub **taksany** (LC: wysoki, GR: A). Zalecenie to dotyczy także pacjentek z późną (> 1 rok) wznową po ukończeniu terapii (neo)adjuwantowej opartej na antracyklinach/taksanach.

Pacjentki z przerzutowym rakiem piersi opornym na antracykliny (lub niemogącym przyjmować antracyklin z powodu toksyczności/osiągnięcia maksymalnemj dawki), nieprzyjmujące wcześniej taksanów, w większości przypadków powinny przyjmować terapię opartą na **taksanach**, preferencyjnie w monoterapii (LC: wysoki, GR: A). Chore przyjmujące wcześniej taksany i antracykliny w terapii adjuwantowej mogą przyjmować leczenie oparte na **winorelbinie** lub **kapecytabinie** (LC: umiarkowany, GR: B).

U wybranych pacjentek z agresywnym lub objawowym HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi można rozważyć skojarzenie **bewacyzumabu** z **taksanami** lub **kapecytabiną** (LC: umiarkowany, GR: C). Leczenie **bewacyzumabem** z **kapecytabiną** może być stosowane również w ramach terapii podtrzymujące po wstępnej chemioterapii pierwszej linii docetakselem skojarzonym z bewacyzumabem (LC: niski, GR: C).

U młodych pacjentek z agresywnym objawowym rakiem opornym na antracykliny i taksany akceptowalną opcja jest zastosowanie terapii **karboplatyną** z **gemcytabiną** (LC: umiarkowany, GR: B).

W leczeniu pierwszej linii pacjentek z rakiem trójujemnym (LC: umiarkowany, GR: B) i/lub związanym z mutacją *BRCA1/2* (LC: wysoki, GR: A) można rozważyć zastosowanie **karboplatyny** w pierwszej linii terapii.

Brak jest wystarczającyc danych do rekomendacji stosowanie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszej linii pacjentek z trójujemnym rakiem piersi.

Nie ma limitu dla liczby linii terapii stosowanej u chorych z przerzutowym trójujemnym rakiem piersi pod warunkiem utrzymania odpowiedniej jakości życia. Jako preferowane opcje terapii u pacjentów leczonych wcześniej antracyklinami i taksanami i którzy nie wymagają chemioterapii wielolekowej wymienia się monoterapii **kapecytabiną**, **winorelbiną** (doustnie lub dożylnie) lub **erybuliną** (LC: umiarkowany, GR: B). Pozostałe możliwości zawierają zastosowanie **innego taksanu**, powtórzenie terapii **antracyklinami** (**liposomalnymi**), **gemcytabiny** lub **związków platyny** (LC: umiarkowany, GR: B).

Chemioterapia w zaawansowanym luminalnym raku piersi

Według autorów wytycznych chemioterapia powinna być standardowym leczeniuem pacjentów z przerzutowym HR-dodatnim rakiem piersi opornym na hormonoterapię oraz u kobiet z rakiem przerzutowym trójujemnym. Ogółem, preferowana jest monoterapia, a chemioterapia wielolekowa powinna być stosowana u pacjentek z agresywnym, objawowym lub zagrażającym życiu nowotworem (LC: wysoki, GR: A).

Leczeniem z wyboru w pierwszej linii terapii są **antracykliny** i/lub **taksany** (LC: wysoki, GR: A). W przypadku wcześniejszego leczenia antracyklinami należy użyć **taksanów**, preferencyjnie **paklitakselu** lub **docetakselu** dawkowanych co 3 tygodnie (LC: wysoki, GR: A). Opcją alternatywną jest **nanocząsteczkowy kompleks (nab)-paklitakselu z albuminą** podawany w cyklach trwających 1 lub 3 tygodnie (LC: umiarkowany, GR: B). W wybranych przypadkach jako leczenie pierwszej linii można zastosowac **bewacyzumab** w skojarzeniu z **taksanami** (LC: umiarkowany, GR: B). W przypadku pacjentek leczonych wcześniej taksanami i antracyklinami w terapii adjuwantowej, w pierwszej linii można zastosować **winorelbinę** lub **kapecytabinę** (LC: umiarkowany, GR: B).

Jako terapie drugiej i kolejnych linii stosowanego mogą być między innymi **kapecytabina**, **winorelbina**, **gemcytabina**, **nab-paklitaksel** ,**doksorubicyna liposomalna** i **erybulina**.

W populacji pacjentek leczonych wcześniej taksanami, antracyklinami i kapecytabiną leczeniem z wyboru jest terapia **erybuliną** (LC: wysoki, GR: A). Rekomendowanym lekiem u pacjentek z przerzutowym

HR-dodatnim rakiem piersi leczonych wcześniej antracyklinami i taksanami jest **kapecytabina**. W przypadku dalszej progresji choroby można zastosoować **erybulinę** (LC: wysoki, GR: A).

U wybranych chorych można rozważyć powtórzenie wcześniej stosowanej terapii. Powtórna terapia **taksanami** nie powinna być stosowana wcześniej niż po 12 miesiącach od ostatniej dawki taksanów (LC: umiarkowany, GR: B). Analogicznie można również użyć **doksorubicyny liposomalnej** (LC : niski, GR: C).

2.10.2.6 American Society of Clinical Oncology

W toku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne postępowania *American Society of Clinical Oncology* z 2018 roku dotyczące hormonoterapii adjuwantowej w leczeniu chorych z HR-dodatnim rakiem piersi (*ASCO 2018*), wytyczne z 2020 r. dotyczące leczenia dziedzicznego raka piersi (*ASCO 2020*) z aktualizacją w 2021 r. (*ASCO 2021a*), wytyczne z 2021 r. dotyczące stosowania chemioterapii i terapii celowanej u pacjentek z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi leczonym wcześniej hormonoterapią lub HR-ujemnym (*ASCO 2021b*) oraz wytyczne z 2021 r. dotyczące stosowania hormonoterapii i terapii celowanej u pacjentek z HER2-ujemnym HR-dodatnim przerzutowym rakiem persi (*ASCO 2021c*).

Terapia raka piersi z mutacją *BRCA*

U pacjentów z mutacją *BRCA* chemioterapia **związkami platyny** jest preferowana w stosunku do terapii taksanami, jeśli nie przyjmowali ich wcześniej (typ: oparty na dowodach, jakość dowodów: średnia, siła rekomendacji: umiarkowana). W przypadku raka przerzutowego HER2-ujemnego jako alternatywę do chemioterapii I-III linii należy wskazać **olaparyb** lub talazoparyb. Brak jest danych bezpośrednio porównujących skuteczność inhibitorów PARP i chemioterapii związakmi platyny w tej populacji. (typ: oparty na dowodach, jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: wysoka) (*ASCO 2020*).

Dodatkowo w przyspieszonej aktualizacji wytycznych (*rapid recommendation update*) z 2021 r. wskazano na możliwość stosowania olaparybu w ramach terapii adjuwantowej w określonych podgrupach pacjentów (*ASCO 2021a*).

Chemioterapia i terapia celowana w leczeniu pacjentek z przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi

U pacjentów z trójujemnym rakiem piersi bez ekspresji PD-L1 w pierwszej kolejności należy zaoferować **chemioterapię jednolekową**, a **schematy wielolekowe** w I linii leczenia są rekomendowane u pacjentów

objawowych lub z chorobą zagrażającą życiu (typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko, jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: wysoka) (*ASCO 2021b*).

Pacjenci z trójujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej dwie linie terapii w chorobie przerzutowej, powinni otrzymywać **sacituzumab govitecan** (typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko, jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: wysoka) (*ASCO 2021b*).

W przypadku występowania mutacji germinalnej *BRCA1/2* i wcześniejszego stosowania chemioterapii w leczeniu neoadjuwantowym, adjuwantowym lub w chorobie przerzutowej, rekomenduje się stosowanie inhibitorów PARP (**olaparybu** lub talazoparybu) zamiast chemioterapii (typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko, jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: wysoka) (*ASCO 2021b*).

Pacjenci z przerzutowym HR-dodatnim rakiem piersi po progresji choroby podczas wcześniejszej hormonoterapii z lub bez terapii celowanej mogą otrzymywać ponownie schemat terapii oparty na **leczeniu hormonalnym z lub bez leków celowanych** lub **chemioterapię jednolekową** (typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko, jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: wysoka). W przypadku pacjentek z rakiem HER2-ujemnym HR-dodatnim z mutacją germinalną *BRCA1/2*, nieosiągających dalszych korzyści z terapii hormonalnej, należy zastosować **inhibitor PARP** w I-III linii terapii zamiast chemioterapii (typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko, jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: wysoka). Z kolei pacjentki bez mutacji *BRCA* pozostające w takiej sytuacji powinny otrzymywać **chemioterapię jednolekową**, chyba że choroba jest objawowa lub bezpośrednio zagraża życiu – wtedy wskazana jest **chemioterapia wielolekowa** (*ASCO 2021b*).

Hormonoterapia i terapia celowana w leczeniu pacjentek z przerzutowym HR-dodatnim przerzutowym rakiem piersi

Pacjentki po menopauzie oraz mężczyźni z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym, z mutacją *PIK3CA*, po wcześniejszej hormonoterapii z udziałem inhibtora aromatazy z lub bez inhibitora CDK4/6, powinni otrzymywać **alpelisib** w skojarzeniu z **hormonoterapią**. Wymagana jest szczególna ostrożność w odniesieniu do toksyczności terapii (typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko, jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: wysoka) (*ASCO 2021c*).

W przypadku pacjentek z rakiem HER2-ujemnym HR-dodatnim z mutacją germinalną *BRCA1/2*, nieosiągających dalszych korzyści z terapii hormonalnej, należy zastosować **inhibitor PARP** w I-III linii terapii

zamiast chemioterapii (typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko, jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: wysoka) (*ASCO 2021c*).

Pacjentom z nieleczonym wcześniej przerzutowym rakiem HR-dodatnim należy zaoferować skojarzenie **inhibitora aromatazy** z **inhibitorem CDK4/6**, przy czym u kobiet w wieku rozrodczym należy równocześnie zastosować supresję funkcji jajników, a u mężczyzn zastosować analog GnRH (typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko, jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: wysoka) (*ASCO 2021c*).

Pacjenci po progresji choroby podczas stosowania inhibitorów aromatazy z lub bez wcześniejszej linii chemioterapii choroby przerzutowej, lub jako terapię pierwszej linii (lub z nawrotem w ciągu roku od stosowania ich w leczeniu adjuwantowym) powinni otrzymywać **fulwestrant** w skojarzeniu z inh**ibitorem CDK4/6** (typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko, jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: wysoka) (*ASCO 2021c*).

Hormonoterapia adjuwantowa w leczeniu pacjentek z HR-dodatnim rakiem piersi

Wiele pacjentek po menopauzie bez zajęcia węzłów chłonnych może otrzymywać do 10 lat rozszerzonej terapii adjuwantowej **inhibitorami aromatazy**. Eksperci nie rekomendują rutynowego stosowania rozszerzonej terapii u pacjentek niskiego ryzyka, gdy nie są zajęte węzły chłonne. Rozszerzoną terapię hormonalną inhibitorami aromatazy trwającą do 10 lat należy zaproponować również kobietom z zajęciem węzłów chłonnych (*ASCO 2018*).

2.10.2.7 National Institute for Health and Care Excellence

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2021 r. dotyczące leczenia zaawansowanego raka piersi (NICE 2021).

Leczenie pacjentek z HR-dodatnim HER2-ujemnym rakiem piersi

U większości pacjentek z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi zalecana jest hormonoterapia. Chemioterapię należy zastosować w pierwszej linii leczenia w przypadku bezpośredniego zagrożenia życia lub potrzeby wczesnego ustąpienia objawów ze względu na znaczące zajęcie narządów. Takim chorym po zakończeniu chemioterapii należy zaoferować hormonoterapię.

Inhibitory aromatazy należy zastosować u pacjentek po menopauzie z ER-dodatnim rakiem piersi, jeśli nie były wcześniej leczone hormonoterapią lub gdy stosowały wcześniej tamoksyfen. Tamoksyfen w połączeniu z supresją jajników jest zalecany u pacjentek w wieku rozrodczym z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, jeśli nie były leczone wczśnniej leczone tamoksyfenem. Chore przed menopauzą, które doświadczyły progresji choroby po terapii tamoksyfenem powinny otrzymywać terapię supresji jajników. Tamoksyfen jest również zalecany w raku występującym u mężczyzn.

Chemioterapię należy zaoferować większości pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi po progresji choroby, jeśli zdecydowali się na takie leczenie. Chemioterapia wielolekowa powinna być zastosowana u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, u których szczególnie ważne jest wysokie prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi klinicznej.

Pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, którzy nie są kandydatami do terapii antracyklinami, powinny otrzymywać:

- w pierwszej linii monoterapię **docetakselem**;
- w drugiej linii monoterapię **winorelbina** lub **kapecytabina**;
- w trzeciej linii monoterapię **kapecytabina** lub **winorelbina** (którakolwiek nie była stosowana w drugiej linii terapii).

Gemcytabina w skojarzeniu z **paklitakselem** może być zastosowana u chorych, u których alternatywnie możnaby zastosować docetaksel +/- kapecytabinę.

Jako inne opcje terapii pierwszej linii pacjentek z HR-(+) HER2-(-) miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wymienia się **abemacyklib/palbocyklib/rybocyklib** w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy. U takich pacjentek nie zaleca się stosowania **fulwestrantu**.

U pacjentek z rakiem miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, które były wcześniej leczone hormonoterapią, zaleca się stosowanie inhibitora CDK4/6 (**palbocyklib/rybocyklib/abemacyklib**) w skojarzeniu z **fulwestrantem** (jeśli najlepszą alternatywą dla inhibitora CDK4/6 jest eksemestan z ewerolimusem). Pacjentki po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów, u których po terapii niesteroidowym inhibitorem aromatazy wystąpiła progresja lub nawrót, mogą otrzymywać **ewerolimus** w skojarzeniu z **eksemestanem**. Nie zaleca się stosowania fulwestrantu jako alternatywy dla **inhibitorów aromatazy** w le-

czeniu kobiet po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersim, u których wystąpiła wznowa podczas lub po adjuwantowej terapii antyestrogenowej lub progresja podczas terapii antyestrogenowej.

U kobiet z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których stosowano wcześniej co najmniej 2 linie chemioterapii, po których występowała progresja choroby, rekomenduje się zastosowanie **erybuliny**.

Leczenie pacjentek z trójujemnym rakiem piersi

Po progresji choroby należy zaoferować systemową terapię sekwencyjną większości pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, które zdecydowały się na takie leczenie. Chemioterapia wielolekowa powinna być zastosowana u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, u których szczególnie ważne jest wysokie prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi klinicznej.

Pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi, które nie są kandydatkami do terapii antracyklinami, powinny otrzymywać:

- w pierwszej linii monoterapię **docetakselem**;
- w drugiej linii monoterapię **winorelbiną** lub **kapecytabiną**;
- w trzeciej linii monoterapię **kapecytabiną** lub **winorelbiną** (którakolwiek nie była stosowana w drugiej linii terapii).

W przypadku raka przerzutowego rekomendowaną opcją jest również **gemcytabina** w skojarzeniu z **paklitakselem**, jeśli odpowiednią terapią jest również docetaksel w monoterapii lub z kapecytabiną.

U pacjentek z przerzutowym trójujemnym rakiem piersi nie rekomenduje się stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną lub taksanami w I linii leczenia.

U kobiet z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których stosowano wcześniej co najmniej 2 linie chemioterapii, po których występowała progresja choroby, rekomenduje się zastosowanie **erybuliny**.

Pacjenci z wcześniej nieleczonym rakiem z ekspresją PD-L1 mogą otrzymywać odpowiednie **leczenie celowane** (atezolizumab z nab-paklitakselem).

2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W tabeli poniżej zebrano zalecenia z odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczące leczenia pacjentek z HER2-ujemnym rakiem piersi leczonych.

Tabela 39. Zalecenia zawarte w poszczególnych wytycznych dotyczące leczenia miejsowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi.

Wytyczne	Zalecenia
PTOK (2019)	Chemioterapia (bez sprecyzowej linii terapii): **antracykliny, taksoidy, kapecytabina, winorelbina, erybulina, pochodne platyny, gemcytabina, cyklofosfamid** i **metotreksat** Kolejne linie leczenia: **cyklofosfamid** i **metotreksat, kapecytabina, winorelbina** TNBC po wcześniejszej CHT (antracykliny +/- taksany) z mut. *BRCA1/2*: **karboplatyna**
ESO/ESMO (2020)	Chemioterapia (po wcześniejszej CHT [antracykliny/taksany]): **kapecytabina, winorelbina, erybulina**, do rozważenia: **gemcytabina, związki platyny, inne taksany, antracykliny liposomalne**, wybrane pacjentki: CHT metronomiczna Zaawansowany TNBC: **chemioterapia** j.w., po wcześniejszej CHT antracykliny +/- taksany ew. **karboplatyna** ABC z mut. *BRCA*: **związki platyny, chemioterapia** j.w. Zaawansowany TNBC z mut. *BRCA*:**olaparyb**, talazoparyb
ESMO (2021)	Przerzutowy HER2-ujemny HR-dodatni: **antracykliny, taksany, kapecytabina, erybulina, winorelbina, związki platyny, inne**, I linia: **taksan/kapecytabina + bewacyzumab** Przerzutowy TNBC: **taksany, antracykliny**, zagrożenie niewydolnością narządową, I linia: **taksany/antracykliny + bewacyzumab**, II linia: **sacituzumab/chemioterapia** (jak w raku HER2-ujemnym HR-dodatnim), z mut. *BRCA*: **olaparyb**, talazoparyb, **karboplatyna** Przerzutowy HER2-ujemny niezależnie od statusu HR z mut. *BRCA*: **olaparyb**, talazoparyb
NCCN (2021)	Chemioterapia: **doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna, paklitaksel, kapecytabina, gemcytabina, winorelbina, erybulina**, u chorych z TNBC z mutacją *BRCA1/2*: **karboplatyna, cisplatyna**, u chorych z TNBC: **sacituzumab gowitekan-hziy**, u chorych z TNBC z mutacją germinalną *BRCA1*/2 po co najmniej dwóch liniach terapii, w tym co najmniej jednej w chorobie przerzutowej: **terapia celowana** Rak piersi z mutacją germinalną *BRCA1/2*: **olaparyb**, talazoparyb
AGO *Breast Comittee* (2021)	Przerzutowy rak piersi, I linia: **paklitaksel, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, winorelbina, kapecytabina, nab-paklitakseldoksorubicyna + taksany, paklitaksel + kapecytabina, docetaksel + kapecytabina** po terapii adjuwantowej doksorubicyną, **taksany + gemcytabina** po terapii adjuwantowej doksorubicyną, **doksorubicyna/doksorubicyna liposomalna pegylowana + cyklofosfamid** Przerzutowy HER2-ujemny HR-dodatni po wcześniejszej CHT (antracykliny): **paklitaksel, docetaksel, kapecytabina, nab-paklitaksel, doksorubicyna liposomalna pegylowana, erybulina, winorelbina**, można rozważyć **docetaksel + doksorubicyna liposomalna pegylowana**

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Wytyczne	Zalecenia
	Przerzutowy HER2-ujemny HR-dodatni po wcześniejszej CHT (antracykliny + taksany): **kapecytabina**, **erybulina**, **winorelbina**,**doksorubicyna liposomalna pegylowana**, **taksany**, **antracykliny**, terapia metronomiczna (np. **cyklofosfamid + metotreksat**), można rozważyć **gemcytabina + cisplatyna/karboplatyna**
	Przerzutowy TNBC: **bewacyzumab** dodany do terapii pierwszej linii, **sacituzumab govitecan** (po 2 liniach standardowej terapii), **karboplatyna** (vs docetaksel), **gemcytabina/cisplatyna** (vs gemcytabina/paklitaksel), **nab-paklitaksel/karboplatyna** (vs karboplatyna/ gemcytabina)
	Przerzutowy rak piersi z mutacją *BRCA1/2*: **standardowa terapia**, **karboplatyna** zamiast docetakselu, jeśli nie były wcześniej stosowane związki platyny, HER2-ujemny: schematy skojarzone z **bewacyzumabem** (po wcześniejszej terapii z udziałem bewacyzuambu)
	Przerzutowy rak HER2-ujemny z mutacją genów *BRCA1/2*: **olaparyb**, talazoparyb
SEOM (GEICAM/SOLTI) (2018)	Zaawansowany TNBC lub HER2-ujemny podobny do luminalnego z mut. *BRCA1/2* po wcześniejszych 1-2 liniach CHT (taksany/antracykliny), nieoporny na związki platyny: **olaparyb**, talazoparyb
	Przerzutowy TNBC po wcześniejszej CHT (taksany + antracykliny): **kapecytabina**, **winorelbiną**, **erybulina**, do rozważenia: **inny taksan**, **antracyklina (liposomalna) gemcytabina**, **związki platyny**
	Zaawansowany HER2-ujemny HR-dodatni po wcześniejszej CHT (antracykliny + taksany): **winorelbina**, **kapecytabina**, wybrane pacjentki: **taksany**, **doksorubicyna liposomalna**, przerzutowy: **kapecytabina**, a następnie **erybulina**
	Zaawansowany HER2-ujemny HR-dodatni, II i kolejne linie: **kapecytabina**, **winorelbiną**, **gemcytabina**, **nab-paklitaksel**, **doksorubicyna liposomalna**, **erybulina**, po wcześniejszej CHT (taksany, antracykliny i kapecytabina): **erybulina**
ASCO (2018, 2020, 2021)	Przerzutowy HER2-ujemny rak piersi: **chemioterapia jednolekowa**
	Przerzutowy TNBC: **sacituzumab govitecan** (≥ III linia terapii choroby przerzutowej)
	Przerzutowy rak piersi z mut. *BRCA*: **związki platyny** (vs taksany)
	Przerzutowy HER2-ujemny rak piersi z mutacją *BRCA*, po wcześniejszej CHT: **olaparyb**, talazoparyb (I-III linia terapii)
	Przerzutowy HER2-ujemny HR-dodatni rak piersi z mutacją germinalną *BRCA1*/2: **inhibitor PARP** (I-III linia terapii, brak dalszych korzyści z hormonoterapii)
NICE (2021)	Zaawansowany rak HR-dodatni HER2-ujemny (pacjentki niebędące kandydatkami do terapii antracyklinami): II i III linia: **winorelbina**, **kapecytabina**
	HR-dodatni HER2-ujemny miejscowo zaawansowany i przerzutowy : 3. i dalsze linie: **erybulina**
	TNBC (pacjentki niebędące kandydatkami do terapii antracyklinami): II i III linia: **winorelbina**, **kapecytabina**
	Przerzutowy rak piersi: **gemcytabina + paklitaksel**, ew. j.w.
	TNBC miejscowo zaawansowany i przerzutowy: 3. i dalsze linie: **erybulina**

Talazoparyb został uwzględniony w wytycznych towarzystw ESO/ESMO oraz GEICAM/SOLTI w leczeniu raka trójujemnego z obecną mutacją *BRCA1/2*, w wytycznych ESMO, AGO *Breast Comittee* i ASCO w leczeniu raka HER2-ujemnego z obecną mutacją *BRCA1/2* oraz w wytycznych NCCN w leczeniu każdego podtypu raka z obecną mutacją *BRCA1/2*. Innymi wymienianymi opcjami terapeutycznymi dla podgrupy

pacjentów z mutacją *BRCA1/2* były związki platyny oraz chemioterapia standardowo stosowana u pacjentów bez tej mutacji (chemioterapia lub hormonoterapia, zależnie od podtypu raka).

3 Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej w analizach HTA oparto na projekcie zaakceptowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi talazoparybem (ICD-50 C50)". Zgodnie z tymi zapisami do programu będą kwalikifowani pacjenci spełniający łącznie poniższe kryteria:

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted].

[redacted]

4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

W oszacowaniu liczebności pacjentek kwalifikujących się do zastosowania produktu Talzenna (talazoparyb) w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się polskimi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczącymi zachorowalności na raka piersi, wynikami przeprowadzonego badania ankietowego wśród polskich ekspertów klinicznych (*BIA Talzenna 2021*) oraz publikowanymi badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi odnalezionymi w ramach szybkiego przeglądu literatury.

Oszacowanie liczebności populacji w dalszej części rozdziału przedstawiono dla 2022 r., tj. dla pierwszego roku od zakładanego wprowadzenia refundacji produktu Talzenna w rozważanym wskazaniu.

[redacted]

Wykres 3. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla talazoparybu w ramach leczenia zaawansowanego, HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji *BRCA*.

W kolejnych podpunktach omówiono kolejne etapy oszacowania.

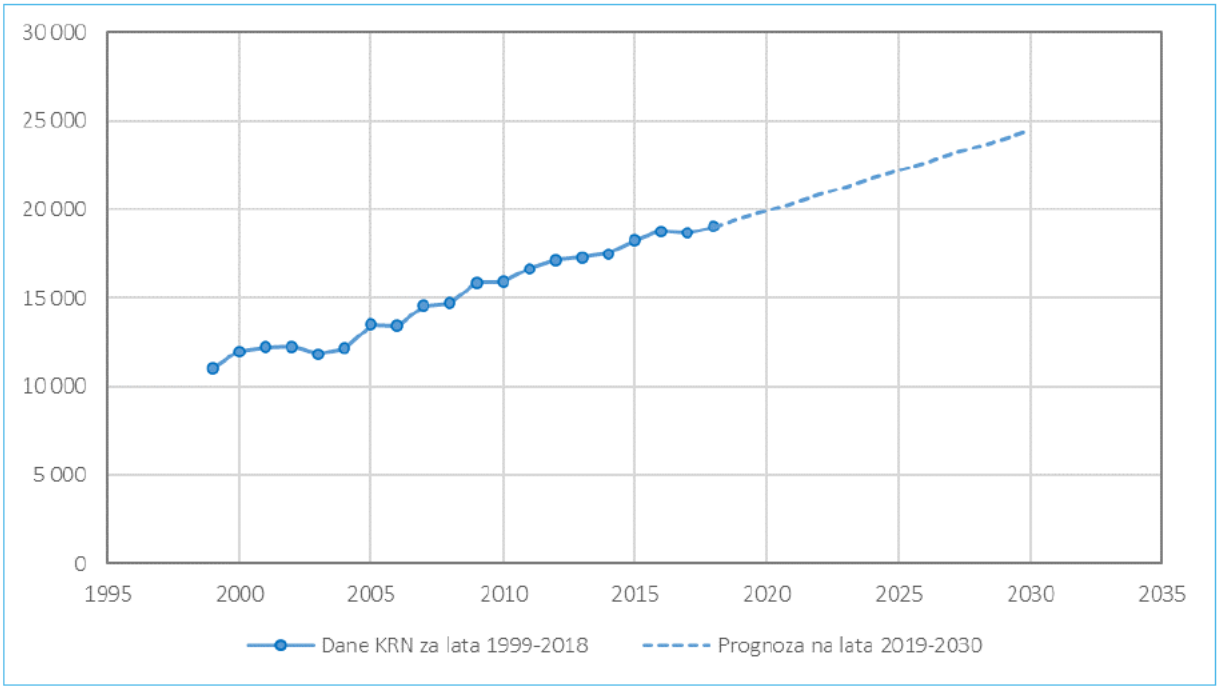
Zachorowalność na raka piersi

Ze względu na brak bezpośrednich danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia HER2-ujemnego raka piersi w Polsce, za punkt wyjścia do oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej przyjęto dane dotyczące zapadalności na raka piersi ogółem.

Do oszacowania zapadalności wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów. KRN podaje coroczną liczbę unikalnych pacjentów, którzy zachorowali na raka piersi (kod ICD C.50) w danym roku (najnowsze dane dostępne dla 2017 r.). Dane raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów wskazują na **18,9 tys. nowych zachorowań** na raka piersi w 2018 roku (*KRN 2021*).

Obserwując przebieg liczby nowych zachorowań zarejestrowanych w KRN w latach 1999-2018 (Wykres 4) można zaobserwować względnie liniowy trend wzrostowy. Istotnie, dopasowany do danych historycznych trend liniowy wykazuje się bardzo dobrym dopasowaniem (wartość $r^2 = 0,97$).

Wykres 4. Zachorowalność na raka piersi w Polsce (dane historyczne KRN oraz prognoza).



W analizie do wyznaczenia liczby nowych zachorowań wykorzystano liniową ekstrapolację trendu zachorowań z lat 1999-2018. Po przeliczeniu na pierwszy rok horyzontu analizy wpływu na budżet ([redacted] r.), prognozowana liczba nowych zachorowań wynosi [redacted] **nowych przypadków**. Prognozę na kolejne lata horyzontu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Prognoza liczby nowych zachorowań na raka piersi w Polsce.

Rok analizy	Liczba nowych zachorowań
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Rok analizy	Liczba nowych zachorowań
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Liczebność populacji docelowej

Poza [redacted] **pacjentkami w stadium przerzutowym** (oszacowanie przedstawione powyżej), do populacji docelowej kwalifikować się będzie również pewna grupa pacjentek w stadium miejscowo zaawansowanym, która jednak nie kwalifikuje się do leczenia radykalnego.

Oszacowanie liczebności tej grupy jest znacząco utrudnione, gdyż niemożliwym jest dokładne wyodrębnienie tej grupy na podstawie np. stadium zaawansowania nowotworu; pewna część pacjentek w stadium lokalnie zaawansowanym będzie się zapewne kwalifikować do leczenia radykalnego. W celu oszacowania liczebności tej grupy posłużono się charakterystykami pacjentek włączonych do badania rejestracyjnego dla talazoparybu, *EMBRCA* (*Litton 2018*). Stanowcza większość pacjentek (406 spośród 430, 94,4%, brak danych dla jednego pacjenta) włączonych do wspomnianego badania była w stadium przerzutowym, jedynie **5,6%** z nich (24 spośród 430) było w stadium lokalnie zaawansowanym. Do badania włączano jedynie pacjentki w stadium przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym, gdy nie kwalifikowały się one do leczenia radykalnego, co jest spójne z kryteriami włączenia do programu lekowego. Uznano więc, że na potrzeby oszacowania populacji docelowej, proporcja zaobserwowana w badaniu *EMBRACA* będzie dobrym przybliżeniem oczekiwanej proporcji w warunkach praktyki klinicznej.

Założono zatem, że oszacowane wcześniej [redacted] **pacjentek w stadium przerzutowym** kwalifikujące się do populacji docelowej, będzie stanowić 94,4% populacji docelowej, do której doliczono dodatkowe [redacted] **pacjentek** (5,6% całości) **w stadium miejscowo zaawansowanym**.

Jeszcze jednym kryterium w oszacowaniu populacji docelowej jest stosowanie wcześniejszej chemioterapii, jednakże konserwatywnie założono, że 100% chorych z roważanej populacji docelowej, otrzymuje takie leczenie na pewnym etapie leczenia. W związku z tym, nie stanowi to kryterium ograniczającego w niniejszym oszacowaniu.

Ostatecznie, prognozowana na [redacted] rok **liczebność populacji docelowej, kwalifikującej się do otrzymania talazoparybu w ramach wnioskowanego programu lekowego wynosi** [redacted] **pacjentek** ([redacted]).

Poszczególne etapy oszacowania liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania talazoparybu, na przykładzie pierwszego roku horyzontu analizy ([redacted] r.), przedstawia Tabela 41.

Tabela 41. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb).

Etap oszacowania	Parametr	Liczba (odsetek)	Źródło
1	Nowe zachorowania na raka piersi (r.)		Prognoza na podstawie danych KRN – trend liniowy
2			
3a			
3b			
4			
5			
6			
7			
8a	Chore kwalifikujące się do populacji docelowej w stadium przerzutowym		Stanowią 94,4% populacji docelowej (*Litton 2018*)
8b	Chore kwalifikujące się do populacji docelowej w stadium lokalnie zaawansowanym		Stanowią 5,6% populacji docelowej (*Litton 2018*)
Roczna liczebność populacji docelowej (rok)			Wynik oszacowania

Tabela przedstawia zaokrąglone odsetki oraz zaokrąglone wyniki obliczeń; szczegółowe (niezaokrąglone) wartości oraz obliczenia są zawarte w modelu.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, liczebność populacji docelowej dla leku Talzenna w roku wynosi **pacjentki**. Liczebność populacji w bieżącym roku kalendarzowym (2020 r.) oszacowano na pacjentek.

Liczebność populacji w kolejnych latach oszacowano przy założeniu wzrostu wyjściowej liczby pacjentek z rakiem piersi (według kodu ICD-10: C.50) w tempie liniowym – zgodnie z prognozą na podstawie danych KRN lata 1999-2018. W tabeli poniżej przedstawiono prognozę liczby pacjentek leczonych talazoparybem w kolejnych latach.

Tabela 42. Oszacowana liczebność populacji docelowej dla produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb).

Rok kalendarzowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczebność populacji docelowej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5 Opis ocenianej interwencji – Talzenna (talazoparyb)

Interwencją leczniczą we wnioskowanym programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka piersi talazoparybem" stanowi terapia systemowa talazoparybem stosowanym doustnie w maksymalnej dawce dobowej 1 mg w monoterapii – zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Talzenna (*ChPL Talzenna 2020*). Opisane leczenie jest stosowane do czasu progresji choroby lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności, w tym redukcji dawki i przerwy w leczeniu nie przekraczającej 6 tyg (licząc od dnia planowanego podania)

Talazoparyb jest inhibitorem dwóch enzymów: PARP1 i PARP2, uczestniczących w procesach odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA. Lek ten wywołuje działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy: hamowanie aktywności enzymów PARP1 i PARP2, oraz blokowanie ich, co uniemożliwia naprawę, replikację i transkrypcję DNA, a przez to prowadzi do apoptozy i/lub śmierci komórki. Wykazano, że zastosowanie talazoparybu w monoterapii wobec linii komórek nowotworowych wykazujących defekty w genach naprawy DNA prowadzi do zwiększenia poziomu białka γH2AX, które jest markerem pęknięć dwuniciowego DNA, oraz powoduje zahamowanie wzrostu komórek i nasilenie apoptozy. Aktywność taką wykazano także w modelu raka piersi w przeszczepie ksenogenicznym pochodzącym od pacjenta z mutacjami w genach *BRCA*, w którym pacjent był wcześniej poddawany chemioterapii opartej na związkach platyny (*ChPL Talzenna 2020*).

Produkt leczniczy Talzenna został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 20 czerwca 2019 r. we wnioskowanym wskazaniu (*EMA Talzenna 2020*). Analogiczną rejestrację na terenie Stanów Zjednoczonych uzyskał 16 października 2018 r. (*FDA Talzenna 2018*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) z dnia 13 listopada 2020 r. (*ChPL Talzenna 2020*).

Tabela 43. Opis ocenianej interwencji – Talzenna (talazoparyb).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde EU/1/19/1377/001 EU/1/19/1377/002 EU/1/19/1377/003 EU/1/19/1377/004 Talzenna 1 mg kapsułki twarde EU/1/19/1377/005 EU/1/19/1377/006
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	20 czerwca 2019
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	13 listopada 2020 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Inne leki przeciwnowotworowe
Kod ATC		L01XX60

Dostępne preparaty	Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde Talzenna 1 mg kapsułki twarde
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	**Mechanizm działania** Talazoparyb jest inhibitorem dwóch enzymów PARP- PARP1 i PARP2. Enzymy PARP są elementem szlaków sygnalizacyjnych odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA, na przykład naprawy DNA, transkrypcji genów i śmierci komórki. Inhibitory PARP (PARPi) wywierają działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy, tj. hamowanie aktywności katalitycznej PARP i blokowanie PARP, ponieważ białko PARP związane z inhibitorem PARPi jest związane z uszkodzonym DNA, uniemożliwiając w ten sposób naprawę, replikację i transkrypcję DNA, tym samym powodując apoptozę i (lub) śmierć komórki. Zastosowanie talazoparybu w monoterapii wobec linii komórek nowotworowych wykazujących defekty w genach naprawy DNA prowadzi do zwiększonego poziomu białka γH2AX, będącego markerem pęknięć dwuniciowego DNA, i powoduje zmniejszenie proliferacji komórek i nasilenie apoptozy. Aktywność przeciwnowotworową talazoparybu obserwowano także w modelu raka piersi w przeszczepie ksenogenicznym pochodzącym od pacjenta (PDX, ang. patient-derived xenograft) z mutacjami w genach BRCA, w którym pacjent był wcześniej poddawany chemioterapii opartej na związkach platyny. W modelu tym talazoparyb zmniejszał wzrost guza nowotworowego i zwiększał poziom γH2AX oraz apoptozę w guzach. Elektrofizjologia serca Wpływ talazoparybu na repolaryzację mięśnia serca analizowano u 37 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi za pomocą dopasowanych czasowo elektrokardiogramów (EKG), oceniając zależność między zmianą odstępu QT skorygowanego o częstość akcji serca (QTc) w stosunku do wartości wyjściowej a odpowiadającym stężeniem talazoparybu w osoczu. W wyniku tej analizy nie stwierdzono, by talazoparyb wykazywał klinicznie istotny wpływ na wydłużenie odstępu QTc przy maksymalnej zalecanej klinicznie dawce 1 mg raz na dobę. Dzieci i młodzież Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań talazoparybu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu rak piersi. **Właściwości farmakokinetyczne** Ekspozycja na talazoparyb ogólnie zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,025 mg do 2 mg podawanych raz na dobę w dawkach wielokrotnych. W przypadku podawania w dawkach wielokrotnych talazoparybu w dawce 1 mg raz na dobę średnia geometryczna [% współczynnika zmienności (CV%)] pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (AUC) i maksymalne obserwowane stężenie talazoparybu w osoczu (Cmax) w stanie stacjonarnym mieściły się w zakresie, odpowiednio, od 126 (107) ng•h/ml do 208 (37) ng•h/ml i od 11 (90) ng/ml do 19 (27) ng/ml. W przypadku podawania talazoparybu w dawkach wielokrotnych raz na dobę jego stężenie w osoczu osiągało stan stacjonarny w ciągu 2 do 3 tygodni. Mediana współczynnika kumulacji talazoparybu po wielokrotnym podawaniu doustnym w dawce 1 mg raz na dobę mieściła się w zakresie wartości od 2,3 do 5,2. Talazoparyb jest substratem transporterów P-gp i BCRP *Wchłanianie* Po podaniu doustnym talazoparybu mediana czasu do osiągnięcia Cmax (tmax) wynosiła zazwyczaj od 1 do 2 godzin po podaniu. Nie przeprowadzono badania bezwzględnej dostępności biologicznej u ludzi. Jednak na podstawie danych dotyczących wydalania z moczem szacuje się, że bezwzględna biodostępność wynosi co najmniej 41%, przy czym frakcja wchłonięta wynosi co najmniej 69%. Nie oczekuje się, aby leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego w żołądku wywierały znaczący wpływ na ekspozycję na talazoparyb, zważywszy, że przy wszystkich wartościach pH

między 1 a 6,8 talazoparyb wykazuje wystarczającą rozpuszczalność. Dwadzieścia osiem procent (28%) pacjentów w badaniu rejestracyjnym przyjmowało leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego, głównie inhibitory pompy protonowej.

Wpływ pokarmu

Spożycie pokarmu zmniejszało szybkość, ale nie stopień wchłaniania talazoparybu. Podanie pojedynczej doustnej dawki talazoparybu z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem (o wartości energetycznej 827 kalorii i zawartości 57% tłuszczu) spowodowało zmniejszenie średniej wartości C_{max} talazoparybu o około 46% i wydłużenie mediany tmax z 1 do 4 godzin, natomiast nie miało żadnego wpływu na wartość AUC_{inf}. Na podstawie tych wyników można stwierdzić, że produkt Talzenna może być przyjmowany wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja

Średnia populacyjna pozorna objętość dystrybucji talazoparybu w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) wyniosła 420 l. W warunkach *in vitro* talazoparyb wiąże się z białkami osocza w około 74% niezależnie od stężenia w zakresie stężeń od 0,01 µM do 1 µM. Wydaje się, że zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na wiązanie się talazoparybu z białkami, ponieważ nie zaobserwowano wyraźnej zależności średniego udziału frakcji niezwiązanej (fu) talazoparybu w osoczu ludzkim in vivo od stopnia upośledzenia czynności nerek.

Metabolizm

Talazoparyb ulega minimalnemu metabolizmowi wątrobowemu u ludzi. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg talazoparybu znakowanego izotopem węgla [14C] u ludzi nie stwierdzono żadnych metabolitów głównych krążących w osoczu, a talazoparyb był jedyną krążącą jednostką składową leku. Nie odzyskano żadnych metabolitów wydalonych z moczem ani kałem, z których każde z osobna reprezentowałyby więcej niż 10% podanej dawki. W warunkach *in vitro* talazoparyb w stężeniach istotnych klinicznie nie jest inhibitorem następujących izoenzymów cytochromu P450 (CYP): CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4/5. Nie jest też induktorem CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4. W warunkach *in vitro* talazoparyb nie hamował żadnego z głównych transporterów błonowych [P-gp, BCRP, polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1B1 i OATP1B3, transporterów kationów organicznych OCT1 i OCT2, transporterów anionów organicznych OAT1 i OAT3, pompy eksportu soli kwasów żółciowych (BSEP, ang. *bile salt export pump*) ani transporterów MATE (ang. *multidrug and toxin extrusion*) MATE1 i MATE2-K] w jelitach, wątrobie ani nerkach w klinicznie istotnych stężeniach. W warunkach *in vitro* talazoparyb nie hamował żadnej z głównych izoform UDP-glukuronozylotransferazy (UGT) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 ani 2B15) w stężeniach istotnych klinicznie.

Eliminacja

Główną drogą eliminacji talazoparybu jest eliminacja przez nerki w postaci niezmienionej (filtracja bierna i wydzielanie czynne). P-gp prawdopodobnie bierze udział w czynnym wydzielaniu nerkowym talazoparybu. Średnia wartość (± odchylenie standardowe) okresu półtrwania talazoparybu w osoczu w końcowej fazie eliminacji wyniosła 90 (±58) godzin, a średni populacyjny (zmienność międzyosobnicza) pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) wyniósł 6,5 (31%) l/h u pacjentów onkologicznych. U 6 pacjentek, które otrzymały pojedynczą dawkę doustną talazoparybu znakowanego izotopem węgla [14C], średnio 69% (±8,6%) i 20% (±5,5%) całkowitej podanej dawki radioaktywnej odzyskano, odpowiednio, w moczu i w kale. Wydalanie niezmienionej postaci talazoparybu z moczem było główną drogą eliminacji, stanowiąc 55% podanej dawki, podczas gdy niezmieniona postać talazoparybu odzyskana z kałem stanowiła 14%.

Wiek, płeć, masa ciała

	Przeprowadzono analizę farmakokinetyki populacyjnej z wykorzystaniem danych uzyskanych od 490 pacjentów onkologicznych w celu oceny wpływu wieku (od 18 do 88 lat), płci (53 mężczyzn i 437 kobiet) oraz masy ciała (od 35,7 kg do 162 kg) na farmakokinetykę talazoparybu. Wyniki wykazały, że wiek, płeć i masa ciała nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę talazoparybu. *Rasa* Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej uwzględniającej 490 pacjentów, spośród których 41 pacjentów było pochodzenia azjatyckiego, a 449 nieazjatyckiego (361 rasy białej, 16 rasy czarnej, 9 rasy innej i 63 rasy niekreślonej w analizie), wykazały, że pozorny całkowity klirens talazoparybu po podaniu doustnym (CL/F) był większy u pacjentów pochodzenia azjatyckiego niż u pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego, co wskazuje, że ekspozycja na lek (AUC) u pacjentów pochodzenia azjatyckiego jest o 19% mniejsza. *Dzieci i młodzież* Nie oceniano farmakokinetyki talazoparybu u pacjentów w wieku < 18 lat. *Zaburzenia czynności nerek* Dane z badania farmakokinetyki przeprowadzonego z udziałem pacjentów z zaawansowanym nowotworem i różnym stopniem zaburzeń czynności nerek wykazały, że całkowita ekspozycja na talazoparyb (AUC0-24) po wielokrotnym podaniu dawek talazoparybu raz na dobę wzrosła, odpowiednio, o 92% i 169% u pacjentów z umiarkowanymi (eGFR 30 – < 60 ml/min) i ciężkimi (eGFR < 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥ 90 ml/min). Wartość Cmax talazoparybu zwiększyła się, odpowiednio, o 90% i 107% u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 60 – < 90 ml/min) ekspozycja na talazoparyb była podobna do zaobserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponadto wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej uwzględniającej 490 pacjentów, spośród których u 132 występowały łagodne zaburzenia czynności nerek (CrCl od 60 do < 90 ml/min), u 33 pacjentów umiarkowane zaburzenia czynności nerek (CrCl od 30 do < 60 ml/min), a u 1 pacjenta ciężkie zaburzenia czynności nerek (CrCl < 30 ml/min), wykazały, że pozorny całkowity klirens talazoparybu po podaniu doustnym (CL/F) był zmniejszony, odpowiednio, o 14% i 37% u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, co odpowiada zwiększeniu wartości AUC o 17% i 59%, w porównaniu z CL/F u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CrCl ≥ 90 ml/min). Nie badano farmakokinetyki talazoparybu u pacjentów wymagających hemodializy). *Zaburzenia czynności wątroby* Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej uwzględniającej 490 pacjentów, spośród których u 118 występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby (bilirubina całkowita ≤ 1,0 × GGN i AspAT > GGN lub bilirubina całkowita od > 1,0 do 1,5 × GGN i dowolna wartość aktywności AspAT), wykazały, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę talazoparybu. Nie badano stosowania talazoparybu u pacjentów z umiarkowanymi (bilirubina całkowita od > 1,5 do 3,0 × GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita > 3,0 × GGN i dowolna wartość aktywności AspAT).
Wskazanie	Produkt leczniczy Talzenna jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny (bez obecności receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak piersi. Pacjenci powinni być uprzednio poddani chemioterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, lub z powodu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Pacjenci

Dawkowanie i sposób podawania

z (HR)-dodatnim (z obecnością receptora hormonalnego) rakiem piersi powinni być uprzednio poddani hormonoterapii, chyba że nie kwalifikowali się do niej.

Do leczenia produktem Talzenna należy wybierać pacjentów, u których występują szkodliwe lub prawdopodobnie szkodliwe mutacje germinalne w genach BRCA, które stwierdzono przy użyciu zwalidowanej metody w laboratorium z odpowiednim doświadczeniem w wykonywaniu tego rodzaju badań.

W stosownych przypadkach pacjenci, u których występują mutacje w genach BRCA, powinni otrzymać świadczenia z zakresu poradnictwa genetycznego zgodnie z lokalnymi przepisami.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 1 mg talazoparybu raz na dobę. Leczenie należy prowadzić, dopóki nie wystąpi progresja choroby albo nieakceptowalne objawy toksyczności.

Pominięcie dawki

Jeśli wystąpią wymioty lub pacjent zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną, przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowywanie dawki

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych wymagających leczenia należy rozważyć przerwanie podawania produktu lub zmniejszenie jego dawki, w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych i obrazu klinicznego. Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki podano w tabeli poniżej.

Dostosowywanie dawki z powodu objawów toksyczności

	Poziom dawkowania
Zalecana dawka początkowa	1 mg (jedna kapsułka 1 mg) raz na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	0,75 mg (trzy kapsułki 0,25 mg) raz na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	0,5 mg (dwie kapsułki 0,25 mg) raz na dobę
Trzecie zmniejszenie dawki	0,25 mg (jedna kapsułka 0,25 mg) raz na dobę

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Talzenna u pacjenta należy oznaczyć morfologię krwi, a następnie oznaczać ją co miesiąc oraz w każdym przypadku, gdy wystąpią ku temu wskazania kliniczne. W tabeli poniżej przedstawiono modyfikację dawki i postępowanie.

	Modyfikacja dawki i postępowanie	
	Wstrzymać leczenie produktem Talzenna, aż wartość danego parametru nie powróci do następującej wartości	Wznowić stosowanie produktu Talzenna
Hemoglobina < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Wznowić stosowanie produktu Talzenna w kolejnej zmniejszonej dawce
Liczba płytek krwi < 50 000/µl	≥ 75 000/µl	
Liczba neutrofili < 1000/µl	≥ 1500/µl	
Niehematologiczne działania niepożądane o nasileniu 3. lub 4. stopnia	≤ 1. stopnia nasilenia	Rozważyć wznowienie stosowania produktu Talzenna w kolejnej zmniejszonej dawce albo całkowicie go odstawić

Stosowanie z inhibitorami glikoproteiny P (P-gp)

Silne inhibitory P-gp mogą prowadzić do zwiększenia ekspozycji na talazoparyb. Podczas leczenia talazoparybem należy unikać stosowania silnych inhibitorów P-gp. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych można rozważyć wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu potencjalnych korzyści i zagrożeń. Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego podawania z silnym inhibitorem P-gp, dawkę produktu Talzenna należy zmniejszyć do kolejnej mniejszej dawki. Po odstawieniu silnego inhibitora P-gp dawkę produktu Talzenna należy zwiększyć (po 3–5 okresach półtrwania inhibitora Pgp) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora P-gp.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1 × górnej granicy normy (GGN) i aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) > GGN, albo stężenie bilirubiny całkowitej w zakresie od > 1,0 do 1,5 × GGN i dowolną wartością aktywności AspAT]. Nie badano stosowania produktu Talzenna u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej w zakresie od > 1,5 do 3,0 × GGN i dowolną wartością aktywności AspAT) ani ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > 3,0 × GGN i dowolną wartością aktywności AspAT). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt Talzenna można stosować wyłącznie w przypadku, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko, a pacjenta należy wówczas uważnie monitorować pod kątem czynności wątroby i zdarzeń niepożądanych.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCl) w zakresie od ≥ 60 ml/min do < 90 ml/min]. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl w zakresie od ≥ 30 ml/min do < 60 ml/min) zalecana dawka początkowa produktu Talzenna to 0,75 mg raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl w zakresie od ≥ 15 ml/min do < 30 ml/min) zalecana dawka początkowa produktu Talzenna to 0,5 mg raz na dobę. Nie badano stosowania produktu Talzenna u pacjentów z CrCl < 15 ml/min ani u pacjentów wymagających hemodializy

Pacjenci w podeszłym wieku

Przeciwwskazania	Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat). *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Talzenna u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Dane nie są dostępne. **Sposób podawania** Produkt Talzenna przeznaczony jest do podawania doustnego. Aby uniknąć kontaktu z zawartością kapsułek, należy je połykać w całości i nie wolno ich otwierać ani rozpuszczać. Można je przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Karmienie piersią
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	**Zahamowanie czynności szpiku kostnego** U pacjentów leczonych talazoparybem obserwowano zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, leukopenią/neutropenią i (lub) małopłytkowością. Nie należy rozpoczynać stosowania talazoparybu, dopóki u pacjenta nie zmniejszą się do akceptowalnego poziomu (czyli do co najwyżej 1. stopnia) objawy toksyczności hematologicznej spowodowanej wcześniejszym leczeniem. U pacjentów leczonych talazoparybem należy zastosować środki ostrożności w postaci rutynowego monitorowania parametrów hematologicznych i objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z niedokrwistością, leukopenią/neutropenią i (lub) małopłytkowością. W przypadku wystąpienia powyższych zdarzeń niepożądanych zaleca się modyfikację dawki (zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu). W stosownych przypadkach można zastosować leczenie wspomagające, które może obejmować przetoczenia krwi i (lub) płytek krwi i (lub) podawanie czynników pobudzających tworzenie kolonii. **Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa** U pacjentów, którzy otrzymywali inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), w tym talazoparyb zgłaszano przypadki zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML). Ogólnie w badaniach klinicznych przypadki MDS/AML zgłoszono u 2 z 584 (0,3%) pacjentów z nowotworem litym leczonych talazoparybem. Do potencjalnych czynników przyczyniających się do rozwoju MDS/AML należą: wcześniejsza chemioterapia oparta na związkach platyny, leczenie innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi DNA i radioterapia. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjenta należy oznaczyć morfologię krwi i powtarzać ją co miesiąc w kierunku objawów toksyczności hematologicznej podczas leczenia. W przypadku potwierdzenia MDS/AML leczenie talazoparybem należy przerwać. **Antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym** Talazoparyb wykazywał działanie klastogenne w badaniu aberracji chromosomowych w warunkach in vitro w ludzkich limfocytach krwi obwodowej oraz w teście mikrojąderkowym in vivo na szpiku kostnym u szczurów, ale nie wykazywał działania mutagennego w teście Amesa. Talazoparyb może mieć szkodliwy wpływ na płód po podaniu kobietom podczas ciąży. Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zajść w ciążę podczas leczenia produktem Talzenna, a w momencie rozpoczynania leczenia nie powinny być w ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy. W trakcie leczenia produktem Talzenna i przez co najmniej 7 miesięcy po jego zakończeniu konieczne jest stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji u kobiet. Ponieważ nie zaleca się stosowania hormonalnej antykoncepcji u pacjentów z rakiem piersi, należy stosować dwie niehormonalne oraz uzupełniające się metody antykoncepcji.

	Mężczyzn, którzy mają partnerki w wieku rozrodczym lub partnerki w ciąży, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji (nawet po zabiegu wazektomii) w trakcie leczenia produktem Talzenna i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu jego ostatniej dawki.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Leczenie produktem Talzenna powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Talzenna nie jest finansowany w warunkach polskich (*MZ 21/10/2020*).

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Talzenna (talazoparyb) nie był do tej pory oceniony przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) w leczeniu raka piersi (ICD-10) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium* (SMC);
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG);
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE);
- *Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG);
- *Haute Autorite de Sante* (HAS);
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH);
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC);
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC);
- *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE);
- *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA).

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania talazoparybu odnaleziono na stronach: PBAC, HAS i NCPE. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej.

Data ostatniego wyszukiwania: 03.12.2021 r.

Tabela 44. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb).

Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Nowa Zelandia	*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC)	bd.	bd.	bd.
Australia	*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC)	2019	**negatywna**	Wniosek dotyczący refundacji produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) w leczeniu pacjentów z HER-2 ujemnym, miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi u chorych z mutacją *BRCA,* leczonych uprzednio taksanami i/lub antracyklinami został **odrzucony** (*PBAC 2019*)
Walia	*All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG)	2019	–	Ze względu na brak wniosku złożonego przez Producenta produktu leczniczego Talzenna, talazoparyb nie może być zatwierdzony przez AWMSG do stosowania w analizowanym wskazaniu (*AWMSG 2019*)
Kanada	*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)	2021	-	Ze względu na brak wniosku złożonego przez Producenta produktu leczniczego Talzenna, talazoparyb nie może być zatwierdzony przez CADTH do stosowania w analizowanym wskazaniu (*CADTH 2021*)
Francja	*Haute Autorité de Santé* (HAS)	2019	**pozytywna**	Rekomendacja **pozytywna** w sprawie refundacji produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) we wskazaniu do leczenia HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z mutacją *BRCA1/2* po wcześniejszej chemioterapii z udziałem antracklin/taksanów i, w przypadku raka horomonododatniego, po hormonoterapii (jeśli pacjenci kwalifikowali się do tych terapii) (*HAS 2019*).
Szkocja	*Scottish Medicines Consortium* (SMC)	2021	bd.	Ze względu na brak wniosku złożonego przez Producenta produktu leczniczego Talzenna, talazoparyb nie może być zatwierdzony przez SMC do stosowania w analizowanym wskazaniu (*SMC 2021*)
Wielka Brytania	*National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)	2019	–	W trakcie oceny we wskazaniu do leczenia zaawansowanego raka piersi i obecną mutacją *BRCA 1* lub *2* po wcześniejszym leczeniu chemioterapią (*NICE 2019*)
Niemcy	*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG)	2020	**pozytywna**	Rekomendacja **pozytywna** w sprawie refundacji produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) u pacjentów z HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z mutacją germinalną *BRCA1/2* po wcześniejszej chemioterapii z udziałem antracklin/taksanów i, w przypadku raka horomonododatniego, po hormonoterapii (jeśli pacjenci kwalifikowali się do tych terapii) (*IQWIG 2020a*) Wnioski dotyczące dodatkowej korzyści potwierdzono w analizie G-BA (*G-BA 2020*)
Irlandia	*National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE)	2020	**negatywna**	Rekomendacja **negatywna** (w przypadku braku poprawy kosztów efektywności względem obecnych terapii) w sprawie refundacji produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) we wskazaniu do leczenia pacjentów z HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z mutacją germinalną *BRCA1/2* po wcześniejszej terapii antracyklinami

Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
				i/lub taksanami (chyba, że nie kwalifikowały się do takiego leczenia). W wyniku negocjacji cenowych produkt leczniczy Talzenna **został zatwierdzony do refundacji** w maju 2021 r. (*NCPE 2021*).
Europa	*European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA)	bd.	bd.	bd.

W 2019 r. australijski komitet ***Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*** odrzucił wniosek dotyczący uwzględnienia na liście leków refundowanych produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) we wskazaniu do leczenia HER2-ujemnego, miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u pacjentów z mutacją *BRCA,* leczonych uprzednio taksanami i/lub antracyklinami. Wykazano, że talazoparyb jest skuteczniejszy niż SoC oraz cechuje się odmiennym, ale nie gorszym profilem bezpieczeństwa od komparatora. Skuteczność i bezpieczeństwo talazoparybu i olaparybu były zbliżone. Eksperci zwrócili uwagę, że pomimo udowodnionej umiarkowanej korzyści w zakresie przeżycia bez progresji choroby (PFS), dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) były niejednoznaczne, a zaprezentowane wyniki pochodziły z analizy *interim* i były niedojrzałe. Ponadto poddano pod wątpliwość dane dotyczące analizy ekonomicznej zwracając uwagę na potencjalne niedoszacowanie kosztów leczenia. Jednocześnie autorzy rekomendacji podkreślają niewątpliwie znaczną kliniczną potrzebę pacjentów z rakiem piersi HER2-ujemnym i mutacją *BRCA* na efektywne terapie. Potrzeba nowoczesnych, skutecznych metod leczniczych jest szczególnie zaznaczona wśród chorych na TNBC o agresywnym przebiegu, dla których dostępnych jest kilka technologii lekowych, jednak korzyści związane z leczeniem są w dalszym ciągu niezadowalające. Komitet PBAC zaznacza, że większość chorych z mutacją *BRCA* będzie również TNBC. Należy jednak zwrócić uwagę, że powyższa rekomendacja została wydana w oparciu o wyniki pochodzące z analizy *interim*, która nie wykazała istotności statystycznej w zakresie przeżycia całkowitego, a w momencie tworzenia wniosku nie były dostępne wyniki końcowe analizy OS. Komitet PBAC wyróżnia możliwość ponownej oceny wniosku refundacyjnego dla produktu Talzenna po publikacji ostatecznych wyników badania *EMBRACA* (*PBAC 2019*).

Z kolei francuska komisja ***Haute Autorite de Sante*** wydała w 2019 r. pozytywną rekomendację w sprawie refundacji produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) w leczeniu pacjentów z HER2-ujemnym miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi oraz obecną mutacją *BRCA1/2*, u chorych

u których stosowano uprzednio chemioterapię antracyklinami i/lub taksanami (chyba że nie kwalifikowali się do takiej terapii). Pacjenci z obecną ekspresją receptorów hormonalnych muszą być uprzednio leczeni terapią hormonalną lub nie kwalifikować się do tego leczenia. Swoją decyzję wydano w oparciu o doniesienia z badania *EMBRACA* wskazujące na wydłużenie mediany przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów leczonych talazoparybem w porównaniu do chemioterapii oraz korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Powyższa opinia została opublikowana pomimo braku ostatecznych wyników dla przeżycia całkowitego (OS). Według ekspertów HAS produkt leczniczy Talzenna może znaleźć zastosowanie w szlaku terapeutycznym pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym z obecną mutacją *BRCA* jako leczenie I rzutu. W przypadku pacjentów z obecną ekspresją receptorów hormonalnych Talzenna może stanowić korzystną terapię po leczeniu hormonalnym, w szczególności w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6, co może prowadzić do zastosowania w późniejszych liniach leczenia. Autorzy rekomendacji zwracają również uwagę na inny inhibitor PARP – olaparyb – który potencjalnie może znaleźć zastosowanie na podobnym etapie co talazoparyb. Wyboru odpowiedniej technologii należy dokonywać indywidualnie. Wobec powyższego zdaniem komisji HAS produkt leczniczy Talzenna powinien zostać objęty finansowaniem w analizowanym wskazaniu (*HAS 2019*).

W sierpniu 2020 r. niemiecka agencja ***Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*** wydała pozytywną rekomendację dla refundacji produktu leczniczego Talzenna w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z obecną mutacją *BRCA1*/2 leczonych wcześniej antracyklinami i/lub taksanami i, w przypadku raka horomonododatniego, po hormonoterapii (jeśli pacjenci kwalifikowali się do tych terapii). W analizie opartej o wyniki badania klinicznego *EMBRACA* wykazano znaczną dodatkową korzyść terapii talazoparybem w odniesieniu do standardowo stosowanej terapii, zwrócono uwagę m. in. na korzystne wyniki dotyczące jakości życia pacjentów oraz korzystny profil bezpieczeństwa. W uzupełnieniu analizy w addendum z października 2020 r. analizowano dodatkową charakterystykę pacjentów oraz kolejne stosowane terapie w podgrupie kontrolnej otrzymującej kapecytabinę, winorelbię lub erybulinę (bez gemcytabiny, nieuwzględnionej jako komparator w warunkach niemieckich) oraz dodatkowe analizy wrażliwości dotyczące jakości życia. Dodatkowe dane uzyskane od Producenta nie zmieniły wniosków dotyczących dodatkowych korzyści terapii talazoparybem z pierwotnego dokumentu (*IQWIG 2020a*, *IQWIG 2020b*). Wnioski agencji IQWIG zostały potwierdzone w analizie ***Geminsamer Bundesausschuss*** (G-BA) z listopada 2020 r. (*G-BA 2020*).

We wrześniu 2020 r. irlandzka agencja ***National Centre for Pharmacoeconomics*** wydała negatywną rekomendację dotyczącą słuszności objęcia finansowaniem talazoparybu w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z obecną mutacją *BRCA1*/2 leczonych wcześniej antracyklinami i/lub taksanami (chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia). Powyższą decyzję uzasadniono nieakceptowalną efektywnością kosztową ocenianej technologii. Autorzy podkreślają, że cena leku jest zbyt wysoka w porównaniu do standardów leczenia. Efektywność kliniczna ocenianej interwencji została oceniana na podstawie badania klinicznego *EMBRACA*, w którym uwzględniono bezpośrednie porównanie z chemioterapiami z wyboru lekarza (PCT, z ang. *physician's choice of single-agent chemotherapy*) – w tym kapecytabiną, erybuliną, gemcytabiną oraz winorelbiną. Z uwagi na brak bezpośredniego porównania talazoparybu z innymi komparatorami jak np. karboplatyną, skojarzeniem karboplatyny z gemcytabiną oraz olaparybem przeprowadzono porównanie pośrednie. Ze względu na brak wspólnego komparatora w przypadku karboplatyny ostatecznie przeprowadzono porównanie pośrednie bez dostosowania w grupach wydzielonych (z ang. *naive comparison*), które wykazało podobną skuteczność talazoparybu i karboplatyny w kontekście punktu końcowego PFS. Autorzy rekomendacji podkreślają jednak, że otrzymane wyniki są wysoce niepewne, głównie z powodu różnic w populacjach badanych. Dla porównania talazoparybu z olaparybem przeprowadzono skorygowane analizy ITC (z ang. *indirect treatment comparison*) i MAIC (z ang. *matching-adjusted indirect comparis*on) (badanie *EMBRACA*, *OLYMPIAD*). Analiza ITC, którą uznano za bardziej wiarygodną, wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy olaparybem i talazoparybem dla wyników PFS i OS. Ostatecznie na podstawie przedstawionych porównań eksperci NCPE nie zarekomendowali finansowania talazoparybu do czasu poprawy efektywności kosztowej technologii w stosunku do istniejących metod leczenia. W maju 2021 r. po negocjacjach cenowych ostatecznie postanowiono o objęciu produktu leczniczego Talzenna refundacją we wnioskowanym wskazaniu (*NCPE 2021*).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W leczeniu raka piersi zastosowanie znajduje chirurgia, radioterapia oraz leczenie systemowe. Wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym z obecną mutacją *BRCA* rekomenduje się zastosowaniu terapii innowacyjnych, wśród których podkreśla się rolę talazoparybu oraz olaparybu. Według starszych rekomendacji u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio chemioterapię w leczeniu adjuwantowym lub na etapie raka przerzutowego zalecana jest monoterapia kapecytabiną, winorelbiną lub erybuliną, ewentualnie gemcytabiną, sacituzumabem, związkami platyny, taksanami lub antracyklinami (*NCCN 1.2022, ESO-ESMO 2020, AGO 2021*, *ESMO 2021*). Podobnie, zdaniem autorów polskich wytycznych w rozsianym raku piersi stosuje się zazwyczaj antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat (*Jassem 2019*). Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w leczeniu raka piersi w Polsce finansowaniem objęte są technologie w ramach programu lekowego, listy chemioterapii oraz listy aptecznej. Wśród leków refundowanych w analizowanym wskazaniu wyróżnia się jedynie chemioterapię – kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, erubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, mitomycyna, paklitaksel, winkrystyna i winorelbina. Uwzględniając zalecenia PTOK zakłada się, że wśród najpowszechniej stosowanych preparatów w grupie pacjentów z zaawansowanym HER2-ujemnym rakiem piersi z obecną mutacją *BRCA* w Polsce są doksorubicyna, epirubicyna, docetaksel, paklitaksel, kapecytabina, winorelbina, cisplatyna, karboplatyna i gemcytabina (*MZ 21/10/2020*).

Należy zwrócić uwagę, że według polskich wytycznych preferowaną terapią w przypadku raka HR+ jest hormonoterapia (obecnośc receptorów hormonalnych nie jest czynnikiem wykluczającym zastosowanie talazoparybu). Chemioterapię stosuje się stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów miąższowych. W badaniu

EMBRACA przerzuty trzewne występowały u około 70% w łącznej populacji. Ponadto pacjentki we wnioskowanym programie lekowym muszą uprzednio być leczone chemioterapią, która w przypadku raka z ekspresją receptorów hormonalnych stosowana jest w przypadku nieskuteczności wcześniejszej hormonoterapii lub w przypadku gwałtownego przebiegu i/lub nasilonych objawów. W badaniu *EMBRACA* pacjentki z rakiem HR+ otrzymały w przeszłości przeciętnie 2 (mediana) linie hormonoterapii. W przypadku raka luminalnego zalecenia obejmują także stosowanie inhibitorów CDK4/6, lecz najnowsze wytyczne europejskie rekomendują użycie ich przed inhibitorami PARP ze względu na oczekiwaną korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego (*ESO-ESMO 2020*). Wskutek tego na etapie leczenia uwzględnionym w programie lekowym pacjentki byłyby już nieskutecznie leczone hormonoterapią i ewentualnie inhibitorami CDK4/6 w przeszłości lub od początku niekwalifikujące się do niej, przez co hormonoterapia nie stanowi właściwego komparatora dla talazoparybu – spełniają one bowiem wskazania do rozpoczęcia chemioterapii.

W głównym badaniu RCT analizowanym w niniejszym raporcie – *EMBRACA* – oceniano skuteczność I bezpieczeństwo talazoparybu stosowanego w dawce 1 mg doustnie raz dziennie w 21-dniowych cyklach. Jako komparator dla ocenialnej interwencji przyjęto tzw. chemioterapię z wyboru lekarza (PCT, z ang. *physician's choice therapy*). W ramach dostępnych preparatów pacjenci byli leczeni: kapecytabiną (44% pacjentów), erybuliną (40%) (nierefundowaną w Polsce), gemcytabiną (10%) lub winorelbiną (7%), zgodnie z ustawionym schematem leczenia zaplanowanym w protokole (*Litton 2018*). Podobne komparatory uwzględniono w badaniu *OlympiAD* oceniającym skuteczność olaparybu: w grupie standardowej chemioterapii 45% pacjentów otrzymywało kapecytabinę, 37% erybulinę, a 18% chorych winorelbinę (*Robson 2019*).

[redacted]

Tabela 45. Udziały poszczególnych chemioterapeutyków w polskiej praktyce klinicznej – opinie ekspertów wyrażone w badaniu ankietowym.

Substancja czynna	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Średnia
[redacted]				
[redacted]				

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Substancja czynna	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Średnia
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				

Tabela 46. Zestawienie udziałów komparatorów w polskiej praktyce klinicznej oraz w badaniach klinicznych *EMBRACA* i *OlympiAD*.

	Kapecytabina	Gemcytabina	Winorelbina	Erybulina	Karboplatyna
Poska praktyka kliniczna (na podstawie opinii ekspertów)	[redacted]				
Badanie *EMBRACA*	44%	10%	7%	40%	-
Badanie *OlympiAD*	45%	37%	18%	-	-

[redacted] Ponadto przed włączeniem do badania *EMBRACA* chemioterapię opartą na platynie otrzymało już na etapie choroby zaawansowanej odpowiednio 16% i 21% chorych w grupie talazoparybu i chemioterapii standardowej. Natomiast zestawienie następnych stosowanych chemioterapii po progresji choroby otrzymywanych przez pacjentów w badaniach *EMBRACA* i *OlympiAD* przedstawiono w tabeli poniżej.Ponadto przed włączeniem do badania *EMBRACA* chemioterapię opartą na platynie otrzymało już na etapie choroby zaawansowanej odpowiednio 16% i 21% chorych w grupie talazoparybu i chemioterapii standardowej. Natomiast zestawienie następnych stosowanych chemioterapii po progresji choroby otrzymywanych przez pacjentów w badaniach *EMBRACA* i *OlympiAD* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Zestawienie chemioterapii stosowanej w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby w badaniach *EMBRACA* i *OlympiAD* (*Litton 2020*, *Robson 2019*).

Terapia	EMBRACA		OlympiAD	
	Talazoapryb, N = 287	Chemioterapia, N = 144	Olaparyb, N = 179	Chemioterapia, N = 97
Chemioterapia oparta na związkach platyny	133 (46,3%)	60 (41,7%)	77 (43,0%)	44 (45,4%)
Chemioterapia nie oparta na związkach platyny	bd.	bd.	125 (69,8%)	70 (72,2%)
Karboplatyna	111 (38,7%)	49 (34%)	bd.	bd.
Kapecytabina	97 (33,8%)	22 (15,3%)	bd.	bd.
Gemcytabina	78 (27,2%)	37 (25,7%)	bd.	bd.
Erybulina	75 (26,1%)	26 (18,1%)	bd.	bd.
Paklitaksel	64 (22,3%)	28 (19,4%)	bd.	bd.
Winorelbina	40 (13,9%)	13 (9%)	bd.	bd.
Cisplatyna	29 (10,1%)	10 (6,9%)	bd.	bd.
Oksaliplatyna	0 (0%)	2 (1,4%)	bd.	bd.

W doborze komparatorów uwzględniono również terapie zawarte w analizach zagranicznych agencji HTA. We wniosku refundacyjnym opracowanym przez *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* w analizowanym wskazaniu wśród komparatorów dla talazoparybu uwzględniono postępowanie standardowe (SoC, z ang. *standard of care*), czyli chemioterapię jednolekową (w tym przypadku kapecytabinę, erybulinę, gemcytabinę lub winorelbinę; eksperci wskazali również na zasadność uwzględnienia związków platyny). Ponadto, w ramach tzw. *near-market comparator*, czyli komparatora, który w najbliższym czasie ma dużą szansę na refundację w niniejszym wskazania – uwzględniono olaparyb (*PBAC 2019*). Podobną ścieżkę objęto we wniosku refundacyjnym opracowanym przez francuską komisję *Haute Autorite de Sante*, gdzie wśród komparatorów dla talazoparybu uwzględniono monoterapię kapecytabiną, winorelbiną, erybuliną lub gemcytabiną oraz olaparyb (*HAS 2019*), a także przez irlandzką agencję *National Centre for Pharmacoeconomics*, której eksperci w porównaniu uwzględnili kapecytabinę, erybulinę, gemcytabinę i winorelbinę, a w porównaniu pośrednium także karboplatynę, olaparyb oraz skojarzenie karboplatyny z gemcytabiną (*NCPE 2020*). Niemiecki *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* w analizie uwzględnił kapecytabinę, erybulinę, winorelbiną oraz terapie oparte na antracyklinach/taksanach (*IQWiG 2020*). W trwającej ocenie brytyjskiego NICE wstępnie jako komparatory przyjęto winorelbinę, kapecytabinę, gemcytabinę, a u pacjentek po ≥ 2 liniach chemioterapii także erybulinę (*NICE 2019*).

Wobec powyższego jako komparatory dla ocenialnej interwencji powinno uznać się technologie stosowane akutalnie w analizowanym wskazaniu, objęte refundacją w warunkach polskich. Uwzględniając rekomendacje towarzystw, aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, dobór komparatorów w głównym badaniu RCT oceniającym efektywność kliniczną talazoparybu, polską praktykę kliniczną na podstawie opinii ekspertów oraz propozycje doboru komparatorów we wnioskach refundacyjnych dla talazoparybu przedstawione przez inne agencje HTA, w niniejszym raporcie jako komparatory dla ocenianiej interwencji należy uznać standardową chemioterapię objętą finansowaniem w analizowanym wskazaniu. Wśród standardowych chemioterapii stanowiących komparator dla talazoparybu uwzględniono monoterapie:**kapecytabinę, gemcytabinę, winorelbinę i karboplatynę.**

Jak wspomniano, jako chemioterapię standardową reprezentatywną dla aktualnych polskich warunków zdefiniowano monoterapię: kapecytabiną, gemcytabiną, winorelbiną lub karboplatyną, niemniej biorąc pod uwagę zmieniające się w międzyczasie wytyczne kliniczne, różną praktykę kliniczną i dostępność refundacyjną w poszczególnych krajach oraz populację docelową obejmującą pacjentów w różnych liniach leczenia, w przeglądzie systematycznym należy uwzględnić także badania kliniczne stosujące w grupie komparatora ogólnie określoną monochemioterapię standardową z wyboru lekarza, gdzie w możliwość wyboru będą mogły wchodzić także chemioterapetyki nie wskazane w jako komparator dla aktualnych polskich warunków (np. nieobjęta refundacją w polskich warunkach erybulina, choć zalecana przez wytyczne kliniczne).

Karboplatyna została uwzględniona jako jeden z komparatorów stosowanych w ramach standardowej chemioterapii na podstawie opinii ekspertów, przy czym nie była ona obecna w badaniu *EMBRACA* (co opisano powyżej). Potencjalne uwzględnienie karboplatyny jako komparatora dla talazoparybu w oddzielnej analizie może być utrudnione, gdyż wymagałoby porównania pośredniego przez wspólny komparator, który w przypadku badania *EMBRACA* ma charakter komparatora złożonego z kilku opcji terapeutycznych. Udział poszczególnych substancji (kapecytabiny, gemcytabiny, winorelbiny i erybuliny) w ramieniu komparatora jest istotny ze względnu na wyniki względnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych terapii, dlatego potencjalne badanie kliniczne oceniające karboplatynę względem innej chemioterapii również powinno obejmować grupę kontrolną, w której zastosowano możliwie zbliżony jakościowo i ilościowo zestaw schematów leczenia jak w badaniu *EMBRACA*. Problematykę tę może obrazować zaktualizowany w 2020 r. przegląd systematyczny Cochrane oceniający zastosowanie chemioterapii obejmującej związki platyny w porównaniu do chemioterapii bez pochodnych platyny u kobiet z przerzutowym trójujemnym rakiem piersi. W przeglądzie tym nie odnaleziono badania, w którym

uwzględnionoby komparator zbliżony do tego z badania *EMBRACA*, ponadto jedyne odnalezione badanie oceniające karboplatynę stosowaną w monoterapii zawierało porównanie tylko z docetakselem (*Egger 2020*). Dodatkowo wspomniane badanie, stanowiące podstawę dla zaleceń dotyczących stosowania karboplatyny u chorych z zaawansowanym rakiem piersi z mutacjami *BRCA*, zawierało porównanie skuteczności terapii w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej (dopuszczano jedynie wcześniejsze zastosowanie antracyklin). Wiarygodność porównania z talazoparybem byłaby istotnie ograniczona przez stosowanie talazoparybu w różnych liniach leczenia choroby zaawansowanej, co wymagałoby takiego samego podejścia w przypadku badania dla karboplatyny. Przez wymienione czynniki uwzględnienie karboplatyny jako osobnego komparatora jest utrudnione, lecz jednocześnie należy wskazać, że brak takiego porównania, ze względu na brak określonej jednoznacznej sekwencji w przypadku poszczególnych chemioterapii oraz liczne inne chemioterape uwzględnione w ramieniu komparatora, nie powinien mieć istotnego znaczenia dla wnioskowania z analiz. Można również dodać, że w badaniu *EMBRACA* schematy leczenia oparte na związkach platyny nie były dozwolone jako opcja wyboru, aby umożliwić włączanie do badania pacjentek poddanych takiemu leczeniu (w tym ocenić wpływ oporności na związki platyny na skuteczność talazoparybu). Ostatecznie przed włączeniem do badania *EMBRACA* chemioterapię opartą na platynie otrzymało już na etapie raka wczesnego lub choroby zaawansowanej odpowiednio 16% i 21% chorych w grupie talazoparybu i chemioterapii standardowej. Karboplatyna była stosowana przez znaczny odsetek pacjentów, ale dopiero w kolejnych liniach terapii (38,7% vs 34,0% pacjentów odpowiednio w grupie talazoparybu i standardowej chemioterapii).

W niniejszym raporcie uwzględniono w analizie klinicznej olaparyb jako dodatkowy komparator dla ocenialnej interwencji, ponieważ jest on zalecany w odnalezionych wytycznych klinicznych i w przyszłości może być objęty refundacją w uwzględnionym wskazaniu.

W tabeli podsumowano wybór komparatorów dla talazoparybu wraz z uzasadnieniem.

Tabela 48. Podsumowanie wyboru komparatorów dla talazoparybu wraz z uzasadnieniem.

Lek	Decyzja (tak lub nie)	Uzasadnienie
Standardowa chemioterapia (**kapecytabina**, **gemcytabina**, **winorelbina** i **karboplatyna**)*	TAK	▪ Rekomendowana przez wszystkich towarzystwa (w tym polskie) ▪ Refundacja w warunkach polskich ▪ Komparator w głównym badaniu RCT *EMBRACA* (poza karboplatyną, która została wskazana przez ekspertów klinicznych i uwzględniona jako komparator) ▪ Komparator we wnioskach refundacyjnych w innych agencjach HTA – *PBAC, HAS*
OLAPARYB [Lynparza]	TAK, dodatkowy	▪ Rekomendowany przez towarzystwa kliniczne (w tym polskie)

Lek	Decyzja (tak lub nie)	Uzasadnienie
		▪ Brak rejestracji w UE w analizowanym wskazania (*ChPL Lynparza 2020*). ▪ Brak refundacji w warunkach polskich.
Hormonoterapia (+/- inhibitory CDK4/6)	NIE	▪ Terapia zalecana według wytycznych towarzystw naukowych w przypadku raka z wykazaną ekspresją receptorów hormonalnych ▪ Według praktyki klinicznej hormonoterapia stosowana jest na innym etapie leczenia niż wnioskowanym w przypadku talazoparybu ▪ Pacjenci muszą być uprzednio leczeni chemioterapią na jakimkolwiek etapie choroby, zatem uprzednio oraz w momencie włączania do programu lekowego muszą spełniać kryteria rozpoczęcia chemioterapii

* wśród chemioterapii będących komparatorem dla talazoparybu nie uwzględniono erybuliny, stosowanej w badaniu *EMBRACA*, ponieważ w momencie tworzenia raportu nie była objęta refundacją w warunkach polskich (*MZ 21/10/2020*), dopuszczano jednak próby kliniczne stosujące w grupie komparatora chemioterapię standardową z wyboru lekarza, z których jedną mogła być erybulina.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTMiT 2016*).

Wg Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) podczas oceny leków przeciwnowotworowych w ramach punktów końcowych należy uwzględnić parametry, których celem jest zapewnienie rzetelnych i przekonywujących danych świadczących o korzyści, jaką dany pacjent może uzyskać po zastosowaniu konkretnej technologii medycznej (*EMA 2017*). Podobne wnioski zawarto w dokumencie opublikowanym w 2018 roku przez amerykańską agencję FDA (*FDA 2018*). Uważa się, że tzw. „złotym standardem" wśród punktów końcowych ocenianych przy analizie leków przeciwnowotworowych jest przeżycie całkowite. Zarówno eksperci EMA jak i FDA rekomendują uwzględnienie tego punktu końcowego w badaniach oceniających efektywność kliniczną leków onkologicznych (*EMA 2017, FDA 2018*). Ponadto, eksperci *National Cancer Institute* podkreślają, że przy doborze odpowiednich punktów końcowych analizowanych w badaniach klinicznych należy wziąć pod uwagę podtyp biologiczny nowotworu, linię leczenia, która podlega ocenie oraz całkowitą i względną korzyść kliniczną, którą może zyskać pacjent. W przypadku potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC, z ang. *triple negative breast Cancer*) autorzy zalecają uwzględnienie przeżycia całkowitego (OS), jako głównego punktu końcowego w ocenie I, II, III i kolejnych liniach leczenia. Wśród drugorzędowych punktów końcowych wyróżniają odpowiedź na leczenie (RR, z ang. *response rate*) oraz punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*). Z kolei w kontekście pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi z obecną ekspresją receptorów hormonalnych (HR-dodatni) wśród pierwszorzędowych punktów końcowych podkreśla się rolę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) dla I i II linii leczenia oraz PFS i OS dla III i kolejnych linii leczenia. Wśród drugorzędowych punktów końcowych rekomenduje się uwzględnienie OS, RR oraz PROs (*Stenger 2018*).

Ocena OS u chorych z rakiem piersi może być utrudniona ze względu na możliwość stosowania kolejnych linii terapii. W badaniu *EMBRACA* duża część pacjentów (ok. 80%) otrzymywała kolejne linie terapii (mediana: 2 kolejne linie leczenia), przy czym część pacjentów, w tym z grupy standardowej chemioterapii (32,6% vs 4,5% odpowiednio w grupach standardowej chemioterapii i talazoparybu), otrzymywała w następnych liniach terapii inhibitor PARP, co może dodatkowo zaburzyć ocenę. W celu wyizolowania

efektu badanej terapii lepszym wyborem może być ocena PFS, która nie uwzględnia efektów dalszego leczenia (*Soria 2010*).

Wśród istotnych z punktu widzenia pacjenta punktów końcowych, które powinny być uwzględniane w raportach oceniających efektywność kliniczną technologii medycznych powinno się uwzględnić parametr PROs, jakość życia i bezpieczeństwo (*FDA 2018*). W niniejszych analizach jakość życia oceniana będzie za pomocą kwestionariuszy EORTC (z ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*):

- QLQ-C30 (*Quality of Life Questionnaire Core 30*), oceniającego jakość życia u pacjentów z nowotworem złośliwym na podstawie 28 pytań o stopień ograniczenia codziennej aktywności oraz nasilenia określonych objawów oraz 2 pytań o odczuwany ogólny poziom zdrowia i ogólną ocenę jakości życia;
- QLQ-BR23, będącego modułem dostosowanym do pacjentów z rakiem piersi, który ocenia ich jakość życia na podstawie 23 pytań o objawy charakterystyczne dla raka piersi, w tym m. in. o poziom aktywności seksualnej oraz działania niepożądane leczenia operacyjnego;

oraz kwestionariusza grupy EuroQol: EQ-5D 3L, składającego się z 2 części: opisowej, oceniającej jakość życia pacjenta w zakresie 5 domen (mobilność, samoopieka [z ang. *self-care*], codzienna aktywność, obecność bólu/dyskomfortu oraz obecność niepokoju/depresji) oraz wizualnej skali analogowej, w której pacjent ma ocenić swój ogólny odczuwany stan zdrowia. W trakcie analizy bezpieczeństwa szczególną uwagę należy zwrócić na kardiologiczne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

W analizie ekonomicznej jako jednostkę wyników zdrowotnych należy zastosować lata życia skorygowane o jakość (QALYs, z ang. *Quality Adjusted Life Years*) – miarę efektu zdrowotnego rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTMiT 2016*)

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Talzenna w leczeniu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2* w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 49. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. *Population*)	[redacted]	[redacted]
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	[redacted]	[redacted]
Interwencja (I. z ang. *Intervention*)	▪ talazoparyb stosowany zgodnie z zalecanym dawkowaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego	▪ dawkowanie niezgodne z zalecanym
Komparatory (C. z ang. *Comparison*)	▪ chemioterapia standardowa ▪ olaparyb (komparator dodatkowy) ▪ dodatkowo celem możliwości oceny wykonania porównania pośredniego włączano badania porównujące olaparyb (stosowany zgodnie z zalecanym dawkowaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego) ze standardową chemioterapią	▪ inne schematy leczenia ▪ jako chemioterapię standardową reprezentatywną dla aktualnych polskich warunków zdefiniowano monoterapię: kapecytabiną, gemcytabiną, winorelbiną lub karboplatyną, niemniej biorąc pod uwagę zmieniające się w międzyczasie wytyczne kliniczne, różną praktykę kliniczną i dostępność refundacyjną w poszczególnych krajach oraz populację docelową obejmującą pacjentów w różnych liniach leczenia, dopuszczano badania stosujące w grupie komparatora ogólnie określoną monochemioterapię standardową z wyboru lekarza, gdzie w możliwość wyboru mogły wchodzić także chemioterapetyki nie wskazane w jako komparator dla aktualnych polskich warunków (np. nieobjęta refundacją w polskich warunkach erybulina, choć zalecana przez wytyczne kliniczne)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. *Outcomes*)	▪ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo	▪ ocena farmakokinetyczna i farmakodynamiczna
Rodzaj włączonych badań (S. z ang *Study design*)	▪ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych – dla talazoparybu	▪ badania na zwierzętach, badania *in vitro*, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	▪ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych – dla olaparybu	

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Talzenna w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (*AOTMiT 2016*, *MZ 02/04/2012*).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Talzenna w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (*MZ 02/04/2012*). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Talzenna w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Talzenna jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Talzenna w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Talzenna. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym

i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określano w poszczególnych wytycznych według kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	
Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją	A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce C – wskazania określane indywidualnie
II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)	
III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	
IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów	

European Society for Medical Oncology (ESO-ESMO, ESMO)	
Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. *Level of Evidence*)	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. *Grade of Recommendation*)
I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności	A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną- silna rekomendacja B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią- ogólnie rekomendowane
II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością	C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie
III – prospektywne badania kohortowe	D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane
IV – retrospektwne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana
V – badania bez grupy kontolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	
Kategorie dowodów naukowych i konsensusu (*NCCN Categories of Evidence and Consensus*)	
1	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

2A	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
3	Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe
Kategorie preferencji (*NCCN Categories of Preference*)	
Interwencja preferowana	Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwie i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej
Inna rekomendowana interwencja	Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub gorzej udokumentowane (dane niedojrzałe) albo przy porównywalnej skuteczności istotnie mniej dostępne finansowo
Interwencja przydatna w szczególnych przypadkach	Inne interwencje, które mogą być zastosowane w wyselekcjonowanych populacjach pacjentów (określonych w rekomendacji)
Zastosowanie wszystkich interwencji rekomendowanych zgodnie z w/w kategoriami preferencji jest uważane za właściwe	
***Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie* (AGO)**	
Siła rekomendacji AGO (*AGO Grades of Recommendation*)	
++	Interwencja jest wysoce skuteczna, może być rekomendowana bez ograniczeń i powinna być stosowana
+	Interwencja ma ograniczoną skuteczność, ale może być stosowana
+/-	Interwencja o niewykazanej skuteczności, może być stosowana jedynie w indywidualnych przypadkach. Zgodnie z aktualną wiedzą rekomendacja nie może być sformułowana.
-	Interwencja może nieść za sobą szkody dla pacjenta i nie powinna być stosowana
-/-	Interwencja na pewno powoduje szkody u pacjentów i powinno się jej unikać
Klasyfikacja jakości dowodów naukowych (LoE- *Oxford Levels of Evidence*)	
1a	przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań RCT
1b	indywidualne badania RCT (z wąskimi przedziałami ufności)
1c	wszystkie albo żadne
2a	przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kohortowych
2b	indywidualne badania kohortowe (włącznie z badaniami RCT niskiej jakości np. z obserwacją < 80% uczestników)
2c	badania wyników leczenia (z ang. *„outcome" research*), badania ekologiczne
3a	przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych
3b	indywidualne badanie kliniczno-kontrolne
4	serie przypadków (z niską jakością oraz badania kliniczno-kontrolne)
5	opinie ekspertów bez jednoznacznej oceny krytycznej lub w oparciu o fizjologię, tzw. *„bench research"* oraz *first principles*
Stopnie rekomendacji (GR- *Oxford Grades of Recommendation*)	
A	zawiera badania 1 stopnia

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	
B	zawiera badania 2 lub 3 stopnia lub ekstrapolacje z badań 1 stopnia
C	zawiera badania 4 stopnia lub ekstrapolacje z badań 2 lub 3 stopnia
D	zawiera dowody 5 stopnia lub znacznie niespójne lub nieprzekonujące badania każdego stopnia

Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM), *Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumors* (SOLTI)	
Kategorie rekomendacji (GR, z ang. *Strength of recommendations [grade]*)	Jakość dowodów naukowych (LC, z ang. *Levels of certainty regarding net beneft*)
A – interwencja jest rekomendowana. Istnieje duża pewność, że korzyść netto jest znacząca. B- interwencja jest rekomendowana. Istnieje duża pewność, że korzyść netto jest umiarkowana lub umiarkowana pewność, że korzyść netto jest umiarkowana do znaczącej. C – interwencja jest rekomendowana wybranym grupom chorych za podstawie zindywidualizowanej oceny przez lekarza oraz preferencji chorych. Istnieje przynajmniej umiarkowana pewność, że korzyść netto jest mała. D – interwencja nie jest rekomendowana. Istnieje umiarkowana lub wysoka pewność, że brak jest korzyści netto lub lub stosunek korzyści do ryzyka nie może być ustalony. I – dostępne dowody naukowe są niewystarczające by ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Dodowy naukowe są skąpe, niskiej jakości lub sprzeczne.	wysokie – dostępne dowody naukowe o generalnie spójnych wynikach pochodzące z poprawnie zaprojektowanych i przeprowadzonych badań klinicznych reprezentatywnych dla ocenianej populacji. W badaniach oceniano wpływ prewencyjny zastosowanej interwencji na wyniki zdrowotne. Prawdopodobieństwo, że wyniki kolejnych prób zmienią wnioskowanie jest niskie. umiarkowane – dostępne dowody naukowe są wystarczające aby ocenić wpływ prewencyjny zastosowanej interwencji na wyniki zdrowotne, jednak pewność wnioskowania jest zaburzona poprze czynniki tj.: liczba badań, wielkość prób lub jakość poszczególnych badań; niespójność wyników poszczególnych prób, ograniczoną możliwość generalizowania otrzymanych wyników na rutynową praktykę kliniczną, brak spójności w łańcuchu dowodów naukowych. W przypadku pojawienia się kolejnych dowodów naukowych możliwa jest zmiana siły lub kierunku obserwowanego efektu, co może prowadzić do zmiany rekomendacji. niskie- dostępne dowody naukowe są niewystarczające aby ocenić wpływ prewencyjny zastosowanej interwencji na wyniki zdrowotne z uwagi na: ograniczoną liczbę badań lub wielkość prób, znaczące niedopatrzenia w projekcie badań lub metodologii, niespójność wyników poszczególnych prób, luki w łańcuchu dowodów naukowych, brak możliwości generalizowania otrzymanych wyników na rutynową praktykę kliniczną, bark informacji o wynikach istotnych klinicznie. W przypadku pojawienia się kolejnych dowodów naukowych możliwa będzie ocena wpływu interwencji na efekty zdrowotne.

American Society of Clinical Oncology (ASCO)	
Typy rekomendacji (z ang. *Types of Recommendations*)	
Oparta na dowodach naukowych	Wystarczające dowody pochodzące z opublikowanych badań do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej
Formalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane jako niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Wobec powyższego, panel ekspertów przeprowadził proces formalnego konsensusu dotyczącego tej rekomendacji, która jest uważana za aktualnie najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej. Członkowie panelu mogą załączyć klasyfikację siłe rekomendacji (silna, umiarkowana, słaba). Wyniki formalnego konsensusu są podsumowane w rekomendacjach i przedstawione w danych zawartych w suplemencie.
Nieformalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane za niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Rekomendacja jest uważana za najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej w oparciu o nieformalny konsensus panelu ekspertów. Członkowie panelu zgadzają się, że

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	
	formalny konsensus nie jest wymagany z przyczyn przedstawionych w przeglądzie systematycznym i dyskusji. Autorzy mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji.
Brak rekomendacji	Brak wystarczających dowodów lub zgody na zawarcie rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej w danym momencie. Pane ekspertów uznał dostępne dowody za niewystarczające i stwierdzono, że jest to mało prawdopodobne, aby formalny konsensus osiągnął poziom porozumienia wymagany do wydania zalecenia.
Siła rekomendacji (z ang. *Strength of Recommendations*)	
Silna	Istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na: ▪ silnych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają szkodę) ▪ spójnych wynikach bez lub z małymi wyjątkami ▪ niewielkich lub żadnych podejrzeniach niskiej jakości badań ▪ zgodności wśród ekspertów panelu Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.
Umiarkowana	Istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenia odzwierciedlają najlepszą praktykę. Rekomendacje oparte na: ▪ ograniczonych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) ▪ spójne wynikil bez lub z małymi wyjątkami ▪ małe lub brak podejrzeń o słabej jakości badań ▪ zgodność wśród ekspertów panelu Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.
Słaba	Istnieje niewielkie przekonanie, że zalecenie stanowi najlepszą praktykę. Rekomendacja w oparciu o: ▪ ograniczone dowody wskazujące na rzeczywisty zysk netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) ▪ spójne wyniki z istotnymi wyjątkami ▪ podejrzenie słabej jakości badań ▪ zgodność wśród ekspertów panelu Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.
Jakość dowodów naukowych (z ang. *Rating Strength of Evidence*)	
Wysoka	Silne przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu (tj. równowagę korzyści vs szkody) i że dalsze badania nie zmianią ani wielkości, ani kierunku tego efektu.
Umiarkowana	Umiarkowane przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu, jednak mogą zmienić jego wielkość.
Niska	Niewielka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i kierunek tego efektu.
Niewystarczająca	Dowody są niewystarczające, aby dostrzec prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą dostarczyć więcej informacji w tym temacie. Wykorzystanie opinii eksperckiej z konsensusu jest uzasadnione w celu uzyskania wyników związanych w tematem.

10.2 Opis komparatora – kapecytabina

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w warunkach polskich refundacją w leczeniu złośliwego nowotworu sutka objęte są 4 produkty lecznicze (Capecitabine Accord, Capecitabine Glenmark, Ecansya, Xeloda) zawierające kapecytabinę. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Capecitabine Accord z dnia 3 sierpnia 2020 r. (*ChPL Capecitabine Accord 2020*).

Tabela 50. Opis komparatora – Capecitabine Accord (kapecytabina) (*ChPL Capecitabine Accord 2020*).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare S.L.U. World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Hiszpania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/762/001-003 EU/1/12/762/004-006 EU/1/12/762/019-021 EU/1/12/762/007-009 EU/1/12/762/010-012 EU/1/12/762/022-024 EU/1/12/762/013-015 EU/1/12/762/016-018 EU/1/12/762/025-027
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 stycznia 2017

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	3 sierpnia 2020 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe. antymetabolity, analogi pirymidyn
Kod ATC	L01BC06
Dostępne preparaty	Capecitabine Accord, 150 mg, tabletki powlekane. Capecitabine Accord, 300 mg, tabletki powlekane. Capecitabine Accord, 500 mg, tabletki powlekane.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	**Właściwości farmakodynamiczne** Mechanizm działania Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylazy tymidynowej powodowanej przez docetaksel. Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU. **Właściwości farmakokinetyczne** *Wchłanianie* Kapecytabina, po podaniu doustnym, wchłania się szybko i w dużym stopniu, następnie jest przekształcana w metabolity 5'-DFCR i 5'-DFUR. Jednoczesne przyjęcie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania kapecytabiny, co jednak tylko nieznacznie wpływa na wielkość AUC metabolitów: 5'-DFUR i 5-FU. W 14. dniu podawania po posiłku w dawce 1250 mg/m^2 pc. najwyższe stężenia w surowicy (C_{max} w µg/ml) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL wynosiły odpowiednio: 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 i 5,46. Czas osiągnięcia najwyższego stężenia w osoczu (T_{max} w godzinach) wynosił odpowiednio: 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 i 3,34. Wartości $AUC_{0-\infty}$ w µg•h/ml wynosiły: 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 i 36,3. *Dystrybucja* Badania in vitro z zastosowaniem ludzkiego osocza wykazały, że kapecytabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU wiążą się z białkiem, głównie albuminą, odpowiednio w 54%, 10%, 62% i 10%. *Biotransformacja*

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Kapecytabina jest początkowo metabolizowana w wątrobie przez esterazę karboksylową do 5'-DFCR, która następnie ulega przemianie w 5'-DFUR pod wpływem dezaminazy cytydyny, występującej głównie w wątrobie i w tkankach nowotworowych. Dalsza aktywacja katalityczna 5'-DFUR następuje pod wpływem fosforylazy tymidynowej (ThyPase). Enzymy biorące udział w aktywacji katalitycznej obecne są w tkankach guza, jak również w tkankach zdrowych, aczkolwiek zwykle w niższym stężeniu. Ta sekwencyjna, enzymatyczna biotransformacja kapecytabiny do 5-FU prowadzi do wyższego stężenia leku w tkankach guza. W przypadku guzów jelita grubego i odbytnicy powstawanie 5-FU w większości ma miejsce w komórkach zrębu guza. Stosunek tkankowego stężenia 5-FU w obrębie guzów jelita grubego i odbytnicy w porównaniu do otaczających tkanek po doustnym podaniu leku wynosił 3,2 (w zakresie od 0,9 do 8,0). Stosunek stężenia 5-FU w guzie do stężenia w surowicy wynosił 21,4 (w zakresie od 3,9 do 59,9; n=8), podczas gdy stosunek stężenia w tkankach zdrowych do stężenia w surowicy wynosił 8,9 (w zakresie 3,0 do 25,8; n=8). Aktywność fosforylazy tymidynowej okazała się być 4-krotnie wyższa w tkance pierwotnych guzów jelita grubego i odbytnicy w stosunku do otaczających tkanek prawidłowych. Wyniki badań immunohistochemicznych wskazują na komórki zrębu guza, jako główną lokalizację fosforylazy tymidynowej. 5-FU jest następnie katabolizowany przez dehydrogenazę pirymidynową (DPD), do mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (FUH2). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścień piramidynowy co powoduje powstanie kwasu 5-fluoroureidopriopionowego (FUPA). Ostatecznie βureido-propionaza rozszczepia FUPA do α-fluoro-β-alaniny (FBAL), która jest wydalana z moczem. Aktywność dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększenia toksyczności kapecytabiny.

Wydalanie

Okres połowicznego wydalania ($t_{1/2}$ w godzinach) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL wynosi odpowiednio: 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 i 3,23. Kapecytabina i jej metabolity wydalane są głównie w moczu; 95,5% podanej dawki kapecytabiny wykrywa się w moczu. Wydalanie ze stolcem jest minimalne (2,6%).Głównym metabolitem wydalanym w moczu jest FBAL, który odpowiada 57% przyjętej dawki. Około 3% podanej dawki leku wydalane jest w moczu w postaci niezmienionej.

Leczenie skojarzone

Badania I fazy oceniające wpływ kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu lub paklitakselu i vice versa wykazały brak wpływu kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu lub paklitakselu (C_{max} i AUC) i brak wpływu docetakselu lub paklitakselu na farmakokinetykę 5'- DFUR.

<u>Farmakokinetyka w poszczególnych populacjach</u>

Przeprowadzono populacyjne badania farmakokinetyczne 505 pacjentów leczonych kapecytabiną z powodu raka jelita grubego i odbytnicy w dawce 1250 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę. Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na farmakokinetykę 5'-DFUR, 5-FU i FBAL takich parametrów klinicznych jak: płeć, obecność przerzutów w wątrobie lub ich brak w chwili rozpoczęcia leczenia, stan ogólny wg. skali Karnowsky; oraz stężenia: bilirubiny, albumin i aktywności AspAT i AlAT.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby z powodu przerzutów: zgodnie z wynikami badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby z powodu przerzutów, biodostępność kapecytabiny i ekspozycja na 5-FU mogą się zwiększać w porównaniu z chorymi z prawidłową czynnością tego narządu. Brak jest danych farmakokinetycznych na temat chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci z niewydolnością nerek: w oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek, nie stwierdzono wpływu klirensu kreatyniny na farmakokinetykę kapecytabiny i 5-FU. Stwierdzono, że klirens kreatyniny ma wpływ na ogólnoustrojową ekspozycję na 5'-DFUR (35% wzrost AUC, gdy klirens kreatyniny spada poniżej 50% wartości należnej) i na FBAL (114% wzrost AUC, gdy klirens kreatyniny spada poniżej 50% wartości należnej). FBAL jest metabolitem pozbawionym działania antyproliferacyjnego.

Wskazanie	*Pacjenci w wieku podeszłym*: w oparciu o wyniki populacyjnych badań farmakokinetycznych obejmujących pacjentów w szerokim przedziale wiekowym (od 27. do 86. roku życia) oraz z uwzględnieniem 234 (46%) chorych w wieku co najmniej 65 lat, nie stwierdzono wpływu wieku chorych na farmakokinetykę 5'-DFUR i 5-FU. Zaobserwowano wzrost AUC dla FBAL wraz z wiekiem (20% wzrost wieku chorego powodował 15% wzrost AUC dla FBAL). Wzrost ten jest prawdopodobnie spowodowany zmianami czynności nerek. *Czynniki etniczne*: po podaniu doustnym kapecytabiny w dawce 825 mg/m2 pc. podawanej dwa razy na dobę przez 14 dni, chorzy Japończycy (n=18) mieli około 36% mniejsze C_{max} i 24% mniejsze AUC dla kapecytabiny niż chorzy rasy kaukaskiej (n=22). Pacjenci japońscy mieli również około 25% mniejsze C_{max} i 34 mniejsze AUC dla FBAL niż chorzy rasy kaukaskiej. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest znane. Nie stwierdzono znaczących różnic w przypadku ekspozycji na inne metabolity (5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU). uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa) chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny **w skojarzeniu z docetakselem u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny** **w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane**
Dawkowanie i sposób podawania	**Dawkowanie** Monoterapia *Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy, rak piersi* W monoterapii zalecana dawka początkowa kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy, raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami oraz chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m^2 pc. podawana 2 razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m^2 pc.) przez 14 dni a następnie 7- dniowa przerwa. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 miesięcy. Leczenie skojarzone *Rak piersi* W przypadku kojarzenia z docetakselem, zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 pc. w 1 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i docetakselem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego docetakselu. Obliczanie dawki produktu Capecitabine Accord W tabeli poniżej przedstawiono wyliczone standardowe i zmniejszone dawki w zależności od powierzchni ciała dla dawki początkowej kapecytabiny 1250 mg/m^2 pc. **Dawka 1250 mg/m^2 (dwa razy na dobę)**

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

	Pełna dawka 1250 mg/m²	Liczba tabletek 150 mg, 300 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)			Dawka zmniejszona (75%) 950 mg/m²	Dawka zmniejszona (50%) 625 mg/m²
Powierzchnia ciała (m²)	Dawka na jedno podanie (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Dawka na jedno podanie (mg)	Dawka na jedno podanie (mg)
≤1,26	1500	-	-	-	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	-	-	1300	800
1,39 – 1,52	1800	-	1	1	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	-	-	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	-	-	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	-	1	1	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	-	-	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	-	-	2000	1300
≥2,19	2800	-	1	1	2150	1450

W tabeli poniżej przedstawiono wyliczone standardowe i zmniejszone dawki w zależności od powierzchni ciała dla dawki początkowej kapecytabiny 1000 mg/m² pc

Dawka 1000 mg/m² (dwa razy na dobę)						
	Pełna dawka 1000 mg/m²	Liczba tabletek 150 mg, 300 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)			Dawka zmniejszona (75%) 750 mg/m²	Dawka zmniejszona (50%) 500 mg/m²
Powierzchnia ciała (m²)	Dawka na jedno podanie (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Dawka na jedno podanie (mg)	Dawka na jedno podanie (mg)
≤1,26	1150	1	-	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	-	1	2	1000	600

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

1,39 – 1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	-	2	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	1	2	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	-	1	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥2,19	2300	-	1	4	1750	1100

Dostosowanie dawkowania w trakcie leczenia

Zalecenia ogólne

Działania toksyczne kapecytabiny mogą być zmniejszone poprzez leczenie objawowe i (lub) dostosowanie dawkowania (przerwa w leczeniu lub zmniejszenie dawki). Dawka raz obniżona nie powinna być zwiększana w przebiegu dalszego leczenia. W przypadku działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie, mają małe prawdopodobieństwo stania się poważnymi lub zagrażającymi życiu, np. wyłysienie, zaburzenia smaku, zmiany w obrębie paznokci, leczenie może być kontynuowane na tym samym poziomie dawki bez jej zmniejszania, czy też opóźniania podania leku. Pacjentów przyjmujących kapecytabinę należy poinformować o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia w razie pojawienia się umiarkowanej lub ciężkiej toksyczności. Dawek kapecytabiny, pominiętych z powodu objawów toksycznych, nie uzupełnia się w późniejszym czasie. Poniższa tabela przedstawia zalecane zmiany dawkowania z powodu toksyczności.

Capecitabine Accord 150 mg i 500 mg tabletki powlekane

W tabeli poniżej przedstawiono schemat zmniejszania dawek kapecytabiny (w cyklu 3-tygodniowym lub terapii ciągłej).

Stopień toksyczności*	Zmiany dawki w okresie podawania leku	Modyfikacja dawki podczas następnego cyklu/podania (% dawki początkowej)
Stopień 1	Dawkowanie bez zmian	Dawkowanie bez zmian
Stopień 2		
- 1. wystąpienie objawu	Przerwać leczenie do jego ustąpienia do stopnia 0-1	100%
- 2. wystąpienie objawu		75%
- 3. wystąpienie objawu		50%
- 4. wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe	Nie dotyczy

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Stopień 3			
- 1. wystąpienie objawu	Przerwać leczenie do jego ustąpienia do stopnia 0-1		75%
- 2. wystąpienie objawu			50
- 3. wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe		nie dotyczy
Stopień 4			
- 1. wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe *lub* jeśli lekarz uzna kontynuację leczenia za będącą w najlepszym interesie chorego należy przerwać leczenie do jego ustąpienia do stopnia 0-1		50%
- 2. wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe		nie dotyczy

*Zgodnie z Kryteriami Powszechnego Stopniowania Toksyczności (wersja 1) wg National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) lub Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) wg Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, wersja 4.0. Dla zespołu dłoniowo-podeszwowego oraz hiperbilirubinemii.

Capecitabine Accord 300 mg, tabletki powlekane

W tabeli poniżej przedstawiono schemat zmniejszania dawek kapecytabiny (w 3-tygodniowym cyklu lub w terapii ciągłej).

Dawka 1250 mg/m² (dwa razy na dobę)						
	Pełna dawka 1250 mg/m2	Liczba tabletek 150 mg, 300 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)			Dawka zmniejszona (75%) 950 mg/m2	Dawka zmniejszona (50%) 625 mg/m2
Powierzchnia ciała (m2)	Dawka na jedno podanie (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Dawka na jedno podanie (mg)	Dawka na jedno podanie (mg)
≤1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	-	1	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	-	4	1500	1000

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

1,67 – 1,78	2150	1	-	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	-	1	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2,19	2800	-	1	5	2150	1450

Hematologia

Pacjenci z wyjściową liczbą neutrofili <1,5 x 10^9 /l i (lub) liczbą trombocytów <100 x 10^9 /l nie powinni być leczeni kapecytabina. Jeśli rutynowe badanie laboratoryjne dokonane w czasie trwania cyklu leczenia wykaże zmniejszenie liczby neutrofili poniżej 1,0 x 109 /l lub zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 75 x 10^9 /l leczenie kapecytabiną powinno zostać przerwane.

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu 3- tygodniowym w połączeniu z innymi produktami leczniczymi

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu 3- tygodniowym w połączeniu z innymi produktami leczniczymi powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli powyżej dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki produktu leczniczego stosowanego w kombinacji. Jeżeli na początku cyklu terapeutycznego wskazane jest czasowe przerwanie podania kapecytabiny lub produktów leczniczych stosowanych w kombinacji, należy przerwać podawanie wszystkich produktów leczniczych do momentu, kiedy zostaną spełnione kryteria ponownego ich włączenia. W przypadku wystąpienia w trakcie cyklu terapeutycznego toksyczności, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie, nie są spowodowane stosowaniem kapecytabiny (np. neurotoksyczność, ototoksyczność), leczenie kapecytabiną powinno być kontynuowane, a dawka produktu leczniczego stosowanego w kombinacji powinna zostać zmieniona zgodnie ze stosowną dokumentacją leku. Jeżeli należy na stałe odstawić produkt(-y) lecznicze(-y) stosowany(-e) w kombinacji, podawanie kapecytabiny można wznowić, jeśli są spełnione kryteria rozpoczęcia takiego leczenia. To zalecenie dotyczy wszystkich wskazań i każdej populacji chorych.

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w terapii ciągłej w połączeniu z innymi produktami leczniczymi
Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w terapii ciągłej w połączeniu z innymi produktami leczniczymi powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3 dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki produktu(-ów) leczniczego(-ych) stosowanego(-ych) w kombinacji.

Dostosowanie dawkowania w szczególnych grupach chorych

Zaburzenia czynności wątroby: Brak dostatecznych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leku u pacjentów z niewydolnością wątroby nie pozwala na podanie zaleceń modyfikacji dawek. Brak również informacji na temat stosowania leku w przypadku uszkodzenia wątroby w marskości lub zapalenia wątroby.

Zaburzenia czynności nerek: Kapecytabina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min [Cockcroft i Gault] w momencie planowania leczenia). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min w momencie planowania leczenia) jest zwiększona w porównaniu z całością populacji. U

Przeciwwskazania	pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania leczenia, wskazane jest obniżenie dawki leku do 75% dawki początkowej 1250 mg/m^2 . U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania, nie ma potrzeby obniżania dawki leku dla dawki początkowej 1000 mg/m^2 . U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 51-80 ml/min w momencie planowania leczenia) nie jest wymagana modyfikacja dawkowania leku. Zaleca się uważne monitorowanie i natychmiastowe przerwanie leczenia, jeśli u chorego wystąpią objawy niepożądane stopnia 2., 3. lub 4. z odpowiednią modyfikacją dawki leku zgodnie z przedstawioną powyżej tabelą 3. Jeśli obliczony klirens kreatyniny zmniejszy się podczas leczenia poniżej 30 ml/min, należy przerwać stosowanie produktu Capecitabine Accord. Modyfikacje dawek w przypadku zaburzeń czynności nerek dotyczą zarówno leczenia w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym. *Pacjenci w wieku podeszłym* W przypadku monoterapii kapecytabiną nie ma potrzeby obniżania dawki początkowej leku u pacjentów w wieku podeszłym. Stwierdzono jednak częstsze występowanie działań niepożądanych związanych z lekiem o nasileniu 3. lub 4. stopnia u pacjentów w wieku ≥60 lat, niż u pacjentów młodszych. Gdy kapecytabina była stosowana w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) częściej występowały niepożądane reakcje na lek stopnia 3. i 4., w tym reakcje powodujące konieczność przerwania leczenia, w porównaniu do pacjentów młodszych. Zaleca się staranne kontrolowanie przebiegu leczenia pacjentów w wieku ≥60 lat. - W leczeniu skojarzonym z docetakselem: u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, stwierdzono częstsze występowanie poważnych działań niepożądanych oraz objawów 3. i 4. stopnia. W przypadku pacjentów w wieku powyżej 60 lat zalecane jest zmniejszenie początkowej dawki kapecytabiny do 75% (950 mg/m2 pc. dwa razy na dobę). Jeżeli nie obserwuje się działań niepożądanych u pacjentów w wieku powyżej 60 lat po zastosowaniu zmniejszonej dawki początkowej kapecytabiny w skojarzonym leczeniu z docetakselem, to dawkę kapecytabiny można ostrożnie zwiększyć do 1250 mg/m2 pc. dwa razy na dobę. *Dzieci i młodzież* Stosowanie kapecytabiny u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: rak okrężnicy, jelita grubego, żołądka i piersi. **Sposób podawania** Produkt Capecitabine Accord, tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając wodą, w ciągu 30 minut po posiłku. Tabletek produktu Capecitabine Accord nie należy rozkruszać ani przecinać. Wywiad obciążony ciężkimi i nietypowymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami, Nadwrażliwość na kapecytabinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub fluorouracyl, Rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD Okres ciąży i laktacji, Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia, Ciężka niewydolność wątroby, Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), Niedawne lub jednoczesne leczenie brywudyną

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów leczniczych wykorzystywanych w kombinacji z kapecytabiną, wówczas takiego produktu leczniczego nie należy stosować. Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki obejmują biegunkę, ból brzucha, nudności, zapalenie jamy ustnej i zespół dłoniowo-podeszwowy (skórna reakcja rąk i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa). Większość działań niepożądanych jest odwracalna i nie jest wymagane stałe odstawienie leku, aczkolwiek podawanie kolejnych dawek może być wstrzymane lub dawki mogą być obniżone. Biegunka Pacjentów z ciężką biegunką należy dokładnie obserwować, a w przypadku odwodnienia, uzupełniać płyny i elektrolity. Może być stosowane standardowe leczenie przeciwbiegunkowe (np. loperamid). Biegunka 2. stopnia (wg NCIC CTC) oznacza 4 do 6 wypróżnień /dobę lub wypróżnienia w nocy, 3. stopnia oznacza 7-9 wypróżnień na dobę lub nietrzymanie stolca i zaburzenie wchłaniania. Biegunka 4. stopnia oznacza 10 lub więcej wypróżnień na dobę lub biegunkę krwawą, lub konieczność żywienia pozajelitowego. W razie konieczności należy zastosować zmniejszenie dawki. Odwodnienie Należy zapobiegać wystąpieniu odwodnienia albo je korygować, jeśli wystąpi. U pacjentów z jadłowstrętem, astenią, nudnościami, wymiotami lub biegunką odwodnienie może wystąpić w szybkim tempie. Odwodnienie może spowodować wystąpienie ostrej niewydolności nerek, szczególnie u pacjentów z wcześniej współistniejącym zaburzeniem czynności nerek lub w przypadku, gdy kapecytabina stosowana jest łącznie z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Ostra niewydolność nerek wtórna do odwodnienia może być potencjalnie śmiertelna. W przypadku wystąpienia odwodnienia 2 stopnia (lub wyższego), podawanie kapecytabiny powinno zostać natychmiast przerwane, a nawodnienie skorygowane. Nie należy wznawiać leczenia, dopóki nawodnienie pacjenta nie będzie wystarczające, a czynnik, który wywołał odwodnienie, nie będzie skorygowany lub kontrolowany w sposób wystarczający. Zastosowana modyfikacja dawki powinna odpowiadać zdarzeniu niepożądanemu będącemu przyczyną odwodnienia. Zespół dłoniowo-podeszwowy Zespół dłoniowo-podeszwowy określany także jako skórna reakcja rąk i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, lub wywołany chemioterapią rumień kończynowy. Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 1. jest definiowany jako: drętwienie, zaburzenia czucia/przeczulica, mrowienie, bezbolesny obrzęk lub rumień rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort niezaburzający normalnej aktywności pacjenta. Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 2. to bolesny rumień i obrzęk rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort zaburzający codzienną aktywność pacjenta. Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 3. to wilgotne łuszczenie, owrzodzenia, pęcherze i duży ból rąk i (lub) stóp i (lub) ciężki dyskomfort uniemożliwiający pracę lub wykonywanie codziennych życiowych czynności. Utrzymujący się lub ciężki zespół dłoniowo-podeszwowy (stopnia 2. lub wyższego) może w końcu doprowadzić do utraty linii papilarnych (odcisków palców), co może wpłynąć na identyfikację pacjenta. W przypadku wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego stopnia 2. lub 3. podawanie kapecytabiny powinno zostać przerwane do czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1. Po wystąpieniu zespołu dłoniowo-podeszwowego w stopniu 3, następne dawki kapecytabiny powinny być obniżone. W przypadku leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatyną nie zaleca się stosowania witaminy B6 (pirydoksyna) w celu leczenia objawowego lub wtórnej profilaktyki zespołu dłoniowo-podeszwowego ze względu na doniesienia sugerujące, że taka terapia może zmniejszyć skuteczność cisplatyny. Istnieją pewne dowody, że dekspantenol jest skuteczny w profilaktyce zespołu dłoniowo-podeszwowego u pacjentów leczonych produktem Capecitabine Accord. Kardiotoksyczność

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Kardiotoksyczność związana jest z leczeniem fluoropirymidynami i obejmuje takie jednostki kliniczne jak: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, wstrząs kardiogenny, nagły zgon i zmiany w zapisie EKG (w tym bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT). Wymienione działania niepożądane mogą wystąpić częściej u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie. Arytmie (w tym migotanie komór, częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes i bradykardia), dławica piersiowa, zawał serca, niewydolność mięśnia sercowego i kardiomiopatia były obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z wywiadem obciążonym ciężką chorobą serca, arytmią, chorobą wieńcową.

Hipo- lub hiperkalcemia

Hipo- lub hiperkalcemię opisywano u pacjentów leczonych kapecytabiną. Należy zachować ostrożność u pacjentów z uprzednio stwierdzaną hipo- lub hiperkalcemią.

Choroby ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego

Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, np.: w przypadku występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub neuropatii.

Cukrzyca lub zaburzenia elektrolitowe

Należy zachować ostrożność u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami elektrolitowymi, gdyż mogą one ulec nasileniu w czasie leczenia kapecytabiną.

Leczenie lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny

W badaniu klinicznym interakcji z warfaryną, podawaną w pojedynczej dawce, stwierdzono znamienne zwiększenie średniego AUC (+57%) dla S-warfaryny. Wyniki te sugerują interakcję, najprawdopodobniej w wyniku zahamowania systemu izoenzymów 2C9 cytochromu P-450 przez kapecytabinę. Pacjenci otrzymujący jednoczesne leczenie kapecytabiną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny powinni mieć ściśle monitorowane parametry krzepnięcia (INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikowaną dawkę leku przeciwzakrzepowego.

Brywudyna

Brywudyny nie wolno podawać jednocześnie z kapecytabiną. Po wystąpieniu tej interakcji lekowej zgłaszano przypadki śmiertelne. Konieczne jest zachowanie przynajmniej 4-tygodniowego odstępu między zakończeniem leczenia brywudyną a rozpoczęciem terapii kapecytabiną. Leczenie brywudyną można rozpocząć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki kapecytabiny. W razie przypadkowego podania brywudyny pacjentom leczonym kapecytabiną należy podjąć skuteczne działania zmniejszające toksyczność kapecytabiny. Zaleca się natychmiastowe przyjęcie pacjenta do szpitala. Należy rozpocząć wszelkie działania zapobiegające wystąpieniu zakażeń ogólnoustrojowych i odwodnienia.

Zaburzenia czynności wątroby

Wobec braku danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z niewydolnością wątroby, leczenie kapecytabiną chorych z łagodną do średnio nasilonej niewydolnością wątroby wymaga dokładnego monitorowania, bez względu na obecność lub nie, przerzutów w wątrobie. Leczenie kapecytabiną należy przerwać, jeśli związane z nim zwiększenie stężenia bilirubiny wyniesie więcej niż 3 razy GGN lub zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT) wyniesie więcej niż 2,5 razy GGN. Leczenie kapecytabiną w monoterapii można wznowić, gdy stężenie bilirubiny zmniejszy się ≤3 x GGN lub, gdy aktywność aminotransferaz wątrobowych zmniejszą się ≤2,5 x GGN.

Zaburzenia czynności nerek

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) występują częściej w porównaniu do populacji ogólnej.

Niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD)

Aktywność DPD jest czynnikiem ograniczającym rozkładanie 5-fluorouracylu. W związku z tym, pacjenci z niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko toksyczności zależnej od fluoropirymidyn, w tym na przykład zapalenia jamy ustnej, biegunki, zapalenia błony śluzowej, neutropenii i neurotoksyczności. Toksyczność związana z niedoborem DPD występuje zazwyczaj podczas pierwszego cyklu leczenia lub po zwiększeniu dawki.

Całkowity niedobór DPD

Całkowity niedobór DPD występuje rzadko (od 0,01% do 0,5% u osób rasy białej). Pacjenci z całkowitym niedoborem DPD są narażeni na duże ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności i nie wolno u nich stosować produktu leczniczego Capecitabine Accord.

Częściowy niedobór DPD

Ocenia się, iż częściowy niedobór DPD występuje u od 3% do 9% populacji rasy białej. Pacjenci z częściowym niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu toksyczności. W celu ograniczenia tej toksyczności należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej. Należy rozważyć uwzględnienie niedoboru DPD jako parametru, który, wraz z innymi rutynowymi działaniami wskazuje na konieczność zmniejszenia dawki. Zmniejszenie dawki początkowej może mieć wpływ na skuteczność leczenia. Jeśli nie wystąpią objawy ciężkiej toksyczności, można zwiększać kolejne dawki, uważnie monitorując stan pacjenta. Badanie diagnostyczne w kierunku niedoboru DPD Pomimo braku pewności co do optymalnych metod testowania, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Capecitabine Accord zaleca się przeprowadzenie badania fenotypu i (lub) genotypu pacjenta. Należy wziąć pod uwagę dostępne wytyczne kliniczne.

Charakterystyka genotypowa niedoboru DPD

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z niedoborem DPD, za pomocą testu można zidentyfikować rzadko występującą mutację genu DPYD. Całkowity niedobór lub zmniejszenie aktywności enzymatycznej DPD mogą powodować cztery warianty: DPYD c.1905+1G>A [określany także jako DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3. Inne, rzadziej występujące warianty, mogą być także związane z występowaniem zwiększonego ryzyka ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności. Wiadomo, że niektóre homozygotyczne lub złożone heterozygotyczne mutacje w locus genu DPYD (np. połączenie czterech wariantów z co najmniej jednym allelem c.1905+1G>A lub c.1679T>G) powodują całkowity lub niemal całkowity brak aktywności enzymatycznej DPD. U niektórych pacjentów z heterozygotycznymi wariantami genu DPYD (w tym warianty c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) podczas leczenia fluoropirymidynami występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności. Częstość występowania heterozygotycznego genotypu c.1905+1G>A w genie DPYD u rasy białej wynosi około 1%, 1,1% dla wariantów c.2846A>T, 2,6-6,3% dla c.1236G>A/HapB3 i od 0,07 do 0,1% dla c.1679T>G. Dane dotyczące częstości występowania czterech wariantów DPYD w innych populacjach niż rasa biała są ograniczone. Obecnie uważa się, że cztery warianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) są praktycznie nieobecne w populacji afrykańskiej (amerykańskiej) lub azjatyckiej.

Charakterystyka fenotypowa niedoboru DPD

W celu określenia charakterystyki fenotypowej niedoboru DPD, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się oznaczenie stężenia endogennego substratu DPD, uracylu w osoczu krwi. Zwiększone stężenie uracylu, stwierdzone przed rozpoczęciem leczenia, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności. Pomimo braku pewności co do progów stężenia uracylu określających całkowity lub częściowy niedobór DPD, należy uznać, że stężenia uracylu we krwi ≥ 16 ng/ml oraz < 150 ng/ml wskazują na częściowy niedobór DPD oraz związane z nim zwiększenie ryzyka wystąpienia

	toksyczności fluoropirymidyn. Należy uznać, że stężenia uracylu we krwi ≥ 150 ng/ml wskazują na całkowity niedobór DPD, związny z ryzykiem wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności fluoropirymidyn. Powikłania okulistyczne Pacjenci, szczególnie ci z chorobami oczu w wywiadzie, powinni być starannie kontrolowani w celu wykrycia powikłań okulistycznych takich jak zapalenie rogówki lub inne schorzenia rogówki. Należy wdrożyć leczenie okulistyczne w przypadkach klinicznie uzasadnionych. Ciężkie reakcje skórne Produkt Capecitabine Accord może powodować ciężkie reakcje skórne takie jak zespół StevensaJohnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Leczenie produktem Capecitabine Accord powinno być zakończone u pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpiły ciężkie reakcje skórne. Substancje pomocnicze Jako, że ten produkt leczniczy zawiera bezwodną laktozę jako substancję pomocniczą, lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Tabletek produktu Capecitabine Accord nie należy rozkruszać ani przecinać. W przypadku ekspozycji pacjenta lub opiekuna na rozkruszone lub przecięte tabletki produktu Capecitabine Accord mogą wystąpić niepożądane reakcje.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Produkt Capecitabine Accord powinien być przepisywany tylko przez wykwalifikowanych lekarzy doświadczonych w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zaleca się staranne monitorowanie wszystkich pacjentów w czasie pierwszego cyklu leczenia.

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie kapecytabina jest objęta finansowaniem w warunkach polskich w leczeniu nowotworu złośliwego sutka z listy C. „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” (*MZ 21/10/2020*).

10.3 Opis komparatora – gemcytabina

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w warunkach polskich refundacją w leczeniu złośliwego nowotworu sutka objęte są 2 produkty lecznicze (Gemcitabinum Accord, Gemsol) zawierające gemcytabinę. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Gemcitabinum Accord z dnia 26 grudnia 2018 r.

Tabela 51. Opis komparatora – Gemcitabinum Accord (gemcytabina) (*ChPL Gemcitabinum Accord 2018*).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	20148
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	17.05.2012/ 07.09.2017
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	26 grudnia 2018 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny
Kod ATC		L01BC05
Dostępne preparaty		Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		**Właściwości farmakodynamiczne** Mechanizm działania

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia). Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny oceniano u 353 pacjentów w 7 badaniach. W badaniach wzięło udział 121 kobiet i 232 mężczyzn w wieku od 29 do 79 lat. U około 45% pacjentów stwierdzono niedrobnokomórkowego raka płuca a u 35% raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2592 mg/m^2 pc. we wlewach trwających od 0,4 do 1,2 godziny. Maksymalne stężenie w osoczu (mierzone w ciągu 5 minut po zakończeniu wlewu) wynosiło od 3,2 µg/ml do 45,50 µg/ml. Po podaniu dawki 1000 mg/m^2 pc./30 min. stężenie związku macierzystego w osoczu jest większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu wlewu, a przez następną godzinę pozostaje większe niż 0,4 µg/ml.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji środkowego przedziału wynosiła 12,4 l/m^2 pc. u kobiet i 17,5 l/m^2 pc. u mężczyzn (zmienność osobnicza 91,9%). Objętość dystrybucji przedziału obwodowego wynosiła 47,4 l/m^2 pc. Objętość przedziału obwodowego nie była zależna od płci. Wiązanie z białkami osocza uważa się za nieistotne. Okres półtrwania: wynosił od 42 do 94 minut w zależności od wieku i płci. Po podaniu zgodnie z zalecanym schematem, gemcytabina powinna być wydalona z organizmu w ciągu od 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina nie kumuluje się w organizmie, jeżeli jest podawana raz w tygodniu.

Metabolizm

Gemcytabina jest szybko przekształcana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu gemcytabiny są mono-, di- i trifosforan gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP). Di- i trifosforan są uważane za czynne metabolity. Metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, o nazwie 2'-deoksy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest biologicznie czynny.

Eliminacja

Klirens układowy wynosi od 29,2 l/h/m^2 pc. do 92,2 l/h/m^2 pc. i zależy od płci oraz wieku (zmienność osobnicza 52,2%). Klirens u kobiet jest około 25% mniejszy niż u mężczyzn. Pomimo dużego tempa, klirens wydaje się zmniejszać u kobiet i u mężczyzn wraz z wiekiem. Po podaniu zalecanej dawki gemcytabiny 1000 mg/m^2 pc./30 min, uzyskanie mniejszej wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie stanowi powodu, aby zmniejszyć dawkę gemcytabiny. Wydalanie z moczem: mniej niż 10% leku wydalane jest w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/h/m^2 pc. W ciągu tygodnia po podaniu, 92 do 98% podanej dawki gemcytabiny jest wydalane, w tym 99% w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% z kałem.

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Wskazanie	Kinetyka trifosforanu gemcytabiny (dFdCTP) Ten metabolit można wykryć w krążących we krwi komórkach jednojądrzastych. Poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Stężenie wewnątrz komórki jest proporcjonalne do dawki gemcytabiny: dawki od 35 do 350 mg/m² pc./30 min. dają stężenia w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml. Stężenia trifosforanu nie zwiększają się, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co wskazuje, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wtedy wysycone. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi od 0,7 do 12 godzin. Kinetyka dFdU Maksymalne stężenie w osoczu (w 3 do 15 minut po zakończeniu wlewu 1000 mg/m² pc./30 min.): 28 do 52 µg/ml. Po podawaniu produktu raz na tydzień najmniejsze stężenie wynosi 0,07 do 1,12 µg/ml bez objawów kumulacji dFdU w organizmie. Zmiany stężeń w osoczu odpowiadające trójfazowej krzywej eliminacji: średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 65 godzin (w zakresie 33 do 84 godzin). Przekształcenie gemcytabiny w dFdU: 91%-98%. Średnia objętość dystrybucji przedziału środkowego wynosi 18 l/m² pc. (w zakresie 11 do 22 l/m² pc.) Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (VSS) – 150 l/m² pc. (w zakresie 96 do 228 l/m² pc.) Przenikanie do tkanek: w dużym stopniu Średni klirens wynosi 2,5 l/h/m² pc. (w zakresie 1 do 4 l/h/m² pc.). Wydalanie w moczu: całkowite Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem Leczenie skojarzone nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu. Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatyną Jednoczesne stosowanie karboplatyny nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny. Zaburzenia czynności nerek Łagodna i umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min) nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny. Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii. Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu. **Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadiuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania.**
Dawkowanie i sposób podawania	Zalecane dawkowanie *Rak piersi*

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

	Terapia skojarzona W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zalecane jest podanie paklitakselu (175 mg/m^2 pc.) we wlewie dożylnym trwającym około 3 godziny w 1. dniu, a następnie podanie gemcytabiny (1250 mg/m^2 pc.) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21- dniowego cyklu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjentki powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek x 10^6 /l. **Sposób podawania** Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta. Szczególne grupy pacjentów *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby* Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów. *Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)* Gemcytabina jest dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nie ma dowodów wskazujących, że poza ogólnymi zaleceniami, konieczna jest modyfikacja dawki leku u osób w podeszłym wieku. *Dzieci i młodzież (< 18 lat)* Nie zaleca się stosowania gemcytabiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. *Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie.* Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml (patrz punkt 6.6 Przygotowanie leku do stosowania).
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Karmienie piersią
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Koncentrat gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymaga odpowiedniego rozcieńczenia przed użyciem. Stężenie gemcytabiny w koncentracie różni się od pozostałych produktów zawierających gemcytabinę. Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie.

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml.

Przedłużenie czasu wlewu i zwiększenie częstości podawania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.

Toksyczność hematologiczna

Gemcytabina może powodować hamowanie czynności szpiku kostnego przebiegające z leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością. W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu należy oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów toksycznego wpływu produktu na szpik kostny należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia. Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko. Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając stosowanie gemcytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak w przypadku innych terapii cytotoksycznych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia skumulowanego działania hamującego czynność szpiku kostnego, jeśli leczenie gemcytabiną jest stosowane z inną chemioterapią.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub u pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować zaostrzenie zaburzeń czynności wątroby. Należy okresowo wykonywać badania czynności nerek i wątroby (w tym testy wirusologiczne). Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić jednoznaczne zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów.

Jednoczesne stosowanie radioterapii

Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym, bądź równym 7 dni): zgłaszano występowanie objawów toksyczności.

Żywe szczepionki

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych gemcytabiną.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń serca i (lub) naczyń krwionośnych, należy zachować szczególną ostrożność stosując gemcytabinę u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

Zespół przesiąkania włośniczek (CLS)

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano przypadki zespołu przesiąkania włośniczek. Stan ten jest uleczalny, jeśli diagnoza zostanie postawiona we wczesnym stadium oraz podjęte zostanie odpowiednie leczenie, zgłaszano jednak przypadki śmiertelne. Choroba prowadzi do nadmiernej przepuszczalności naczyń włosowatych, co skutkuje przeciekiem płynów i białek z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej. Objawy kliniczne obejmują obrzęk uogólniony, przyrost masy ciała, hipoalbuminemię, niedociśnienie, ostrą niewydolność nerek i obrzęk płuc. Jeśli zespół przesiąkania włośniczek rozwinie się w trakcie terapii należy przerwać podawanie gemcytabiny oraz zastosować leczenie podtrzymujące. Zespół przesiąkania włośniczek może rozwinąć

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

	się w trakcie kolejnych cykli leczenia. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa naukowego jego wystąpienie związane jest z zespołem ostrego wyczerpania oddechowego u dorosłych. Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano również przypadki odwracalnej tylnej encefalopatii. PRES jest rzadkim zespołem kliniczno-radiologicznym z odwracalną dysfunkcją korową i obrzękiem podkorowym, który obejmuje szereg objawów klinicznych takich jak utrata przytomności, napady padaczkowe, bóle głowy, zaburzenia widzenia, ogniskowe objawy neurologiczne i ostre nadciśnienie. Jest to stan potencjalnie odwracalny, jeśli zostanie szybko rozpoznany i wprowadzone zostanie leczenie podtrzymujące, kontrola ciśnienia tętniczego, leczenie przeciwdrgawkowe i/lub wyeliminowana zostanie pierwotna przyczyna choroby (np. zaprzestanie podawania leku), aby uniknąć uszkodzenia lub śmierci centralnego układu nerwowego. Objawy kliniczne jak również związane z tym nieprawidłowości w obrazie rezonansu magnetycznego zwykle ustępują w ciągu kilku dni do kilku tygodni. PRES może rozwinąć się także w trakcie kolejnych cykli leczenia. Z chorobą tą związane jest występowanie infekcji, posocznicy, wstrząsu septycznego, stanu przedrzucawkowego, rzucawki, chorób autoimmunologicznych, przewlekłej niewydolności nerek i przewlekłego nadciśnienia. Pacjenci otrzymujący inne chemioterapeutyki związane z PRES mogą być zagrożeni rozwojem tej choroby. Powikłania płucne U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych- ARDS) o nieznanej etiologii. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta. Zaburzenia czynności nerek *Zespół hemolityczno-mocznicowy* U pacjentów otrzymujących gemcytabinę rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (HUS) (dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu). HUS jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek ilości hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią i zwiększeniem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami. Wpływ na płodność W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy. Dlatego mężczyźni nie powinni starać się o dziecko podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6. miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę bezpłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia. Sód Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 206 mg (9,0 mmol) sodu w maksymalnej dziennej dawce (2250 mg). Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu. Etanol

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Może to być szkodliwe u pacjentów cierpiących na alkoholizm i należy również wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką. Należy wziąć pod uwagę możliwe skutki dla ośrodkowego układu nerwowego i inne. Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie gemcytabina jest objęta finansowaniem w warunkach polskich w leczeniu nowotworu złośliwego sutka z listy C. „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym" (*MZ 21/10/2020*).

10.4 Opis komparatora – winorelbina

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w warunkach polskich refundacją w leczeniu złośliwego nowotworu sutka objętych jest 5 produktów leczniczych (Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen) zawierające zawierających winorelbinę. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Navelbine z października 2019.

Tabela 52. Opis komparatora – Navelbine (winorelbina) (*ChPL Navelbine 2019*).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierre Fabre Medicament 45, Place Abel Gance 92100 Boulogne Francja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	20 mg: Pozwolenie nr 9450 30 mg: Pozwolenie nr 9451
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.07.2002 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.10.2013 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Październik 2019 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		alkaloidy Vinca i analogiczne
Kod ATC		L01CA04
Dostępne preparaty		NAVELBINE, 20 mg, kapsułki miękkie NAVELBINE, 30 mg, kapsułki miękkie

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	**Właściwości farmakodynamiczne** Mechanizm działania Winorelbina jest cytostatycznym środkiem przeciwnowotworowym należącym do pochodnych alkaloidów barwinka. W odróżnieniu do innych alkaloidów Vinca, katarantynowy fragment cząsteczki został zmodyfikowany strukturalnie. Na poziomie molekularnym działa na dynamiczną równowagę tubuliny w aparacie mikrotubularnym komórki. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże głównie mikrotubule mitotyczne, a na mikrotubule aksonalne działa wyłącznie w dużych stężeniach. Jej zdolność skręcania mikrotubuli jest mniejsza niż winkrystyny. Produkt Navelbine hamuje mitozę w fazie G2-M i powoduje śmierć komórki w interfazie lub w trakcie następnej mitozy. **Właściwości farmakokinetyczne** *Wchłanianie* Po podaniu doustnym winorelbina jest bardzo szybko wchłaniana i po 1,5-3 godzinach (T_{max}) osiąga maksymalne stężenie we krwi (C_{max}.). Po podaniu dawki 80 mg/m^2 wynosi ono 130 ng/mL. Całkowita biodostępność winorelbiny wynosi około 40% i nie zmienia się nawet w przypadku równoczesnego spożywania pokarmów. Winorelbina podawana doustnie w dawkach 60 i 80 mg/m^2 osiąga stężenie we krwi porównywalne odpowiednio do dawek 25 i 30 mg/m^2 postaci dożylnej. Zwiększenie stężenia winorelbiny we krwi jest proporcjonalne do dawki aż do 100 mg/m^2 . Indywidualna reakcja na podaną dawkę jest podobna po podaniu dożylnym, jak i doustnym. *Dystrybucja* Wartość stałej objętości dystrybucji jest duża i wynosi średnio 21,2 l/kg (w zakresie: 7,5–39,7 1/kg), co wskazuje na rozległą dystrybucję w tkankach. Stopień wiązania z białkami osocza jest słaby (13,5%); winorelbina silnie wiąże się natomiast z komórkami krwi, głównie z płytkami (78%). Znaczący wychwyt winorelbiny w płucach potwierdzony przez biopsje chirurgiczne wykazał do 300 razy większe stężenie w tkankach niż w surowicy. Winorelbina nie została znaleziona w ośrodkowym układzie nerwowym. *Metabolizm* Wszystkie metabolity winorelbiny powstają przy udziale CYP3A4, izoformę cytochromu P450, oprócz 4-O-deacetylowinorelbiny, która jest tworzona przy pomocy karboksyloesteraz i jest jedynym czynnym oraz głównym metabolitem występującym we krwi. Nie obserwowano połączeń (związków sprzężonych) glukuronidowych i sulfonowych. *Eliminacja* Średni okres półtrwania winorelbiny w fazie eliminacji wynosi około 40 godzin. Klirens we krwi jest wysoki, osiąga poziom przepływu krwi w wątrobie i wynosi 0,72 1/h/kg (w zakresie: 0,32-1,26 1/h/kg). Wydalanie przez nerki jest małe (<5% podanej dawki) i dotyczy głównie związku macierzystego. Wydalanie z żółcią jest dominującą drogą wydalania zarówno dla niezmienionej winorelbiny, która stanowi główny odzyskany składnik, jak i jej metabolitów. Szczególne grupy pacjentów Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby Wpływ niewydolności nerkowej na farmakokinetykę winorelbiny nie został zbadany. Jednak nie zaleca się zmniejszania dawki w przypadku niewydolności nerek, ze względu na niewielkie wydalanie winorelbiny przez nerki. Farmakokinetyka nie uległa zmianie po podaniu winorelbiny doustnie w dawce 60 mg/m^2 pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina < 1,5 x ULN oraz ALT i (lub) AST od 1,5 do 2,5 x ULN) oraz

Wskazanie

w dawce 50 mg/m^2 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina od 1,5 do 3 x ULN niezależnie od poziomu ALT i AST). Nie ma danych dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie należy stosować produktu Navelbine w tej grupie pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania przeprowadzone z winorelbiną stosowaną doustnie u pacjentów w podeszłym wieku (≥70 lat) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazały, że wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę winorelbiny. Jednakże, w związku z tym, że starsi pacjenci są osłabieni, należy zachować ostrożność podczas stosowania większych dawek podawanych doustnie.

Zależności między farmakokinetyczno- farmakodynamiczne

Wykazano silny związek między zastosowaną dawką, a zmniejszeniem liczby leukocytów lub granulocytów (PMN).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Zaawansowany rak piersi

Dawkowanie

Dorośli

W monoterapii

Zalecane dawkowanie: Trzy pierwsze podania 60 mg/m^2 powierzchni ciała powtarzane co tydzień Kolejne podania Po trzecim podaniu, zalecane jest zwiększenie dawki Navelbine do 80 mg/m^2 na tydzień, poza przypadkami, kiedy podczas pierwszych trzech podań dawek po 60 mg/m^2 liczba neutrofilów raz osiągnęła wartość poniżej 500/mm^3 lub więcej niż raz 500-1000/mm^3 .

Dawkowanie i sposób podawania

Liczba neutrofilów podczas pierwszych trzech podań 60 mg/m^2 /tydzień	Liczba Neutrofilów >1000	Liczba Neutrofilów ≥ 500 oraz < 1000 (1 przypadek)	Liczba Neutrofilów ≥ 500 oraz < 1000 (2 przypadki)	Liczba Neutrofilów <500
Zalecana początkowa dawka czwartego podania	80	80	60	60

W terapii łączonej

Dawka i schemat podawania produktu leczniczego będą przystosowane do protokołu leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że dawka 80 mg/m^2 postaci doustnej odpowiada 30 mg/m^2 postaci dożylnej, zaś 60 mg/m^2 postaci doustnej odpowiada 25 mg/m^2 postaci dożylnej. Przeliczenie to należy przyjąć jako podstawę do tworzenia mieszanych sposobów dawkowania obejmujących postać doustną jak i dożylną produktu Navelbine, zwiększających komfort pacjenta. Dla mieszanych sposobów dawkowania dawka i schemat podawania produktu leczniczego będą przystosowane do protokołu leczenia. Nawet dla pacjentów z BSA >2 m2 , całkowita dawka nigdy nie powinna przekraczać 120 mg/tydzień przy 60 mg/m2/tydzień oraz 160 mg/tydzień przy 80 mg/m^2.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy rozgryzać ani ssać. Zaleca się przyjmować kapsułki z niewielką ilością jedzenia.

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Przeciwwskazania	*Pacjenci w podeszłym wieku* Doświadczenie kliniczne nie wykazuje istotnych różnic w odpowiedzi na terapię produktem Navelbine u pacjentów w podeszłym wieku, choć nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych pacjentów w tej grupie wiekowej. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę winorelbiny. *Dzieci i młodzież* Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i dlatego nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie wiekowej. *Pacjenci z niewydolnością wątroby* Produkt leczniczy Navelbine może być podawany w standardowej dawce 60 mg/m^2/tydzień pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina < 1,5 x ULN oraz ALT i (lub) AST pomiędzy 1,5 i 2,5 x ULN). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby produkt Navelbine należy podawać w dawce 50 mg/m^2 /tydzień (bilirubina pomiędzy 1,5 i 3 x ULN, 3 niezależnie od ALT i AST). Ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących tej populacji konieczną do określenia właściwości farmakokinetycznych, skuteczności oraz bezpieczeństwa, produkt Navelbine jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. *Pacjenci z niewydolnością nerek* Ze względu na niewielkie wydalanie przez nerki nie ma farmakokinetycznego uzasadnienia zmniejszenia dawki produktu Navelbine u tych pacjentów. Należy przestrzegać zaleceń dotyczących usuwania i przygotowania produktu Navelbine Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne alkaloidy Vinca, albo na którąkolwiek substancję pomocniczą Choroby mające znaczący wpływ na wchłanianie Wcześniejsza duża resekcja chirurgiczna żołądka lub jelita cienkiego Liczba neutrofilów <1500/mm^3 lub ciężka, obecnie lub w niedalekiej przeszłości ostra infekcja (w ciągu ostatnich dwóch tygodni) Liczba płytek krwi < 10 0000/mm^3 Laktacja Długotrwała terapia tlenowa Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko żółtej febrze
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	**Specjalne ostrzeżenia** Produkt leczniczy Navelbine powinien być przepisywany przez lekarza specjalistę, który ma doświadczenie w stosowaniu chemioterapii, a także posiada możliwość monitorowania leków cytotoksycznych. Roztwór wypełniający kapsułkę ma własności drażniące. Jeżeli pacjent przez przypadek rozgryzie lub ssie kapsułkę, należy niezwłocznie przepłukać jamę ustną wodą lub roztworem fizjologicznym soli. Nie należy połykać uszkodzonej lub przeciętej kapsułki, tylko zwrócić ją lekarzowi lub farmaceucie, aby została zniszczona we właściwy sposób. Jeśli dojdzie do kontaktu ze skórą, błonami śluzowymi lub okiem, należy natychmiast przemyć miejsce kontaktu wodą lub, co jest bardziej wskazane - roztworem fizjologicznym soli, ponieważ może powodować ich uszkodzenie.

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

W razie wymiotów, które wystąpią w ciągu kilku godzin po podaniu leku, nigdy nie należy podawać powtórnie wcześniejszej dawki. Leczenie wspomagające antagonistami 5HT3 (np. ondansetron, granisetron) powinno ograniczyć występowanie tych objawów.

Podczas stosowania produktu Navelbine doustnie nudności i (lub) wymioty występują częściej niż podczas stosowania dożylnego. Zaleca się profilaktykę lekami przeciwwymiotnymi.

Podczas leczenia powinna być prowadzona ścisła kontrola morfologii krwi (w dniu przed każdym nowym podaniem produktu należy oznaczyć stężenia hemoglobiny, liczby leukocytów, neutrofilów i płytek).

Dawkowanie powinno być zależne od wyników morfologii.

Jeżeli liczba neutrofilów jest mniejsza niż 1500/mm^3 i (lub) liczba płytek wynosi poniżej 10 0000/mm^3 , należy odroczyć podanie produktu do czasu normalizacji.

Przy zwiększeniu dawki z 60 do 80 mg/m^2 na tydzień, po podaniu trzeciej dawki

Jeżeli przy dawce 80 mg/m^2 liczba neutrofilów wyniesie poniżej 500/mm^3, lub więcej niż raz obniży się do wartości 500-1000/mm^3 , należy nie tylko opóźnić podanie następnej dawki, ale również zmniejszyć ją do 60 mg/m^2 na tydzień. Możliwe jest ponowne zwiększenie dawki z 60 do 80 mg/m^2 na tydzień.

W badaniach klinicznych wykazano, że jeśli dawkowanie rozpoczynano od 80 mg/m^2 , u kilku pacjentów, łącznie z tymi mało sprawnymi fizycznie, rozwinęła się ciężka neutropenia. Dlatego zaleca się, aby dawka początkowa wynosiła 60 mg/m^2 i jeśli jest tolerowana, wzrastała do 80 mg/m^2

U pacjentów z objawami wskazującymi na infekcję należy bardzo szybko przeprowadzić rozpoznanie.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy szczególnie uważać, przepisując produkt leczniczy pacjentom:

• z chorobą niedokrwienną serca

• mało sprawnym fizycznie.

Produkt Navelbine nie powinien być stosowany równocześnie z radioterapią, jeżeli wątroba znajduje się w polu napromieniania. Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania ze szczepionką przeciwko żółtej febrze. Nie należy stosować w skojarzeniu z innymi żywymi atenuowanymi szczepionkami. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania Navelbine i leków będących silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4. Nie należy jednocześnie podawać produktu Navelbine z fenytoiną (jak w przypadku wszystkich cytostatyków) ani z itrakonazolem (jak w przypadku wszystkich alkaloidów Vinca).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby badano poniższe schematy dawkowania produktu Navelbine podawanego doustnie:- dawkę 60 mg/m^2 otrzymywali pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina < 1,5 x ULN oraz ALT i (lub) AST od 1,5 do 2,5 x ULN);- dawkę 50 mg/m^2 otrzymywali pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina pomiędzy 1,5 i 3 x ULN, niezależnie od poziomu ALT oraz AST). Bezpieczeństwo i farmakokinetyka winorelbiny nie ulegały zmianie w tej grupie pacjentów podczas stosowania badanego dawkowania. Nie badano podawania doustnego produktu Navelbine u osób z ciężką niewydolnością wątroby z tego względu, że produkt jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów. Ponieważ wydalanie drogą nerek jest niewielkie, nie jest uzasadnione zmniejszenie dawki produktu Navelbine u pacjentów

	z zaburzeniami czynności nerek ze względów farmakokinetycznych. Ze względu na zawartość sorbitolu, pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni stosować produktu Navelbine. Ten produkt leczniczy zawiera niewielką ilość etanolu (alkoholu), poniżej 100 mg w jednej dawce.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	-

10.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie winorelbina jest objęta finansowaniem w warunkach polskich w leczeniu nowotworu złośliwego sutka z listy C. „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym" (*MZ 21/10/2020*).

10.5 Opis komparatora – karboplatyna

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w warunkach polskich refundacją w leczeniu złośliwego nowotworu sutka objęte są 4 produkty lecznicze (Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer) zawierające karboplatynę. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Carbomedac z dnia 27 marca 2020 r.

Tabela 53. Opis komparatora – Carbomedac (karboplatyna) (*ChPL Carbomedac 2020*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Theaterstr. 6 22880 Wedel Niemcy Telefon: 0049-4103 8006-0 Faks: 0049-4103 8006-100
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	17440
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2010 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 września 2017
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	27.03.2020 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		związki platyny
Kod ATC		L01X A02
Dostępne preparaty		Carbomedac, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	**Właściwości farmakodynamiczne** Mechanizm działania Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Jej działanie wykazano przeciwko kilku mysim i ludzkim liniom komórek. Działanie farmakodynamiczne Karboplatyna ma biochemiczne właściwości podobne do cisplatyny, w związku z tym tworzy głównie wewnątrzłańcuchowe i międzyłańcuchowe wiązania poprzeczne z DNA. Karboplatyna wykazuje działanie porównywalne do cisplatyny przeciwko różnym guzom niezależnie od ich umiejscowienia. Metody elucji alkalicznej i badania wiązań DNA wykazały jakościowo podobne mechanizmy działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna podobnie jak cisplatyna indukuje zmiany w nadspiralnej konformacji DNA, co jest zgodne z „działaniem skracającym DNA". Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci **Właściwości farmakokinetyczne** *Dystrybucja* Ponowne podawanie podczas czterech kolejnych dni nie powodowało kumulacji platyny w osoczu. Po podaniu karboplatyny wartości dla końcowych okresów półtrwania eliminacji wolnej ultraprzesączalnej platyny i karboplatyny u człowieka wynoszą odpowiednio około 6 godzin i 1,5 godziny. Podczas fazy początkowej większość ultraprzsączalnej platyny występuje w postaci karboplatyny. Końcowy okres półtrwania dla całkowitej platyny w osoczu wynosi 24 godziny. Około 87% platyny w osoczu wiąże się z białkami w ciągu 24 godzin po podaniu. *Eliminacja* Karboplatyna jest wydalana głównie z moczem, z odzyskiem około 70% podanej platyny w ciągu 24 godzin. Większość substancji jest wydalana w ciągu pierwszych 6 godzin. Klirens całkowity i nerkowy wolnej ultraprzsączalnej platyny koreluje ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego, ale nie koreluje ze wskaźnikiem wydzielania przez kanaliki nerkowe. *Liniowość lub nieliniowość* Po podaniu karboplatyny u człowieka występuje liniowy związek pomiędzy dawką i stężeniem w osoczu całkowitej i wolnej ultrafiltrowanej platyny. Pole pod krzywą stężenia całkowitego platyny w osoczu, zależnego od czasu, również wykazuje związek liniowy z dawką leku w przypadku klirensu kreatyniny ≥ 60 ml/min. *Dzieci i młodzież* Informowano, że klirens karboplatyny rożni się od 3 do 4 razy u pacjentow pediatrycznych. Dane literaturowe sugerują, że u dorosłych pacjentow czynność nerek może przyczyniać się do zrożnicowania klirensu karboplatyny.
Wskazanie	Carbomedac koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, jest wskazany w leczeniu następujących nowotworów złośliwych: • zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego a. leczenie pierwszego rzutu

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Dawkowanie i sposób podawania

b. leczenie drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia innymi lekami.

• drobnokomórkowy rak płuca

Dawkowanie

Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nie leczonych pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m² pc., jako pojedyncza dawka podawana w infuzji dożylnej przez 15 – 60 minut. Alternatywnie, patrz wzór Calverta poniżej:

Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25].

Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status leczenia pacjenta
5 – 7 mg/ml x min.	Monoterapia karboplatyną	Wcześniej nieleczony
4 – 6 mg/ml x min.	Monoterapia karboplatyną	Wcześniej nieleczony
4 – 6 mg/ml x min.	Karboplatyna plus cyklofosfamid	Wcześniej nieleczony

Uwaga: Całkowita dawka karboplatyny, za pomocą wzoru Calverta, obliczona jest w mg, nie w mg/m² pc.

Nie wolno stosować wzoru Calverta u pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli następującymi schematami leczenia:

• mitomycyna C,

• nitrozomocznik,

• leczenie skojarzone doksorubicyną/cyklofosfamidem/cisplatyną,

• leczenie skojarzone 5 lub więcej lekami,

• radioterapia ≥ 4500 radów, zogniskowana w polu o wymiarach 20 x 20 cm lub więcej niż jednym polu.

Leczenie karboplatyną należy przerwać w przypadku guza nie odpowiadającego na leczenie, progresji choroby i (lub) wystąpienia nie tolerowanych działań niepożądanych. Leczenia nie należy powtarzać przed upływem czterech tygodni od poprzedniego kursu karboplatyny i (lub) zanim liczba neutrofilów wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³. Zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20 – 25 % w przypadku tych pacjentów, u których występują czynniki ryzyka, takie jak wcześniejsze leczenie powodujące mielosupresję i niski stopień stanu sprawności pacjenta (skala ECOG-Zubrod 2 – 4 lub Karnofsky'ego poniżej 80). W celu dostosowania dawki w przyszłości, zaleca się określenie hematologicznego nadiru za pomocą cotygodniowych badań obrazu krwi podczas początkowych kursów leczenia karboplatyną.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki na początku lub w późniejszym okresie leczenia może być konieczne w zależności od stanu fizycznego pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 60 ml/min. istnieje większe ryzyko mielosupresji. Optymalne stosowanie karboplatyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymaga odpowiedniego dostosowania dawki i częstego monitorowania zarówno nadiru hematologicznego jak i czynności nerek. W przypadku wskaźnika przesączania kłębuszkowego < 30 ml/min, karboplatyny nie należy podawać w ogóle.

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Przeciwwskazania	*Leczenie skojarzone* Optymalne stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu mielosupresyjnym wymaga dostosowania dawki zależnie od obranych zasad leczenia i schematu leczenia. *Dzieci i młodzież* Nie można podać zaleceń dawki ze względu na niewystarczające doświadczenie dotyczące stosowania karboplatyny u dzieci. **Sposób podawania** Karboplatynę należy stosować wyłącznie dożylnie. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Istniejące wcześniej ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), za wyjątkiem sytuacji, w których w opinii lekarza oraz pacjenta możliwe korzyści przewyższają ryzyko Ciężka mielosupresja Krwawiące guzy Jednoczesne przyjmowanie szczepionki przeciw żółtej febrze
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>Toksyczność hematologiczna</u> Leukopenia, neutropenia i trombocytopenia są zaburzeniami zależnymi od dawki i ograniczającymi dawkę. W trakcie stosowania karboplatyny należy często wykonywać badanie morfologii krwi obwodowej, a w przypadku wystąpienia objawów toksycznych badania należy wykonywać do chwili ich ustąpienia. Średnio nadir występuje w 21. dniu u pacjentów przyjmujących wyłącznie karboplatynę oraz w 15. dniu u pacjentów przyjmujących karboplatynę w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Zasadniczo, nie należy stosować pojedynczych, okresowych cykli karboplatyny do czasu powrotu do normy liczby leukocytów, neutrofili i płytek krwi. Nie należy wznawiać leczenia przed upływem 4 tygodni od poprzedniego cyklu karboplatyny i (lub) przed osiągnięciem liczby neutrofili wynoszącej co najmniej 2000 komórek/mm^3 i liczby płytek krwi wynoszącej co najmniej 100 000 komórek/mm^3 . Często występuje narastająca niedokrwistość, która bardzo rzadko wymaga transfuzji. U pacjentów leczonych karboplatyną notowano niedokrwistość hemolityczną z występowaniem polekowych przeciwciał odpornościowych. Może to prowadzić do zgonu. Mielosupresja pogłębia się u pacjentów wcześniej poddawanych terapii (szczególnie cisplatyną) i (lub) pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawki początkowe karboplatyny u tych pacjentów powinny być odpowiednio zmniejszone, a jej działanie uważnie monitorowane poprzez wykonywanie częstych badań morfologii krwi pomiędzy cyklami. Działania mielosupresyjne mogą wystąpić addytywnie do działań wywołanych przez jednoczesną chemioterapię. U pacjentów z ciężką i przewlekłą mielosupresją istnieje wysokie ryzyko wystąpienia powikłań zakaźnych, w tym zakończonych zgonem. Jeśli wystąpią jakiekolwiek z tych zdarzeń, należy przerwać dawkowanie karboplatyny i rozważyć dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia. Leczenie karboplatyną w skojarzeniu z innymi mielosupresyjnymi rodzajami terapii należy bardzo dokładnie zaplanować w odniesieniu do dawkowania i czasu w celu zminimalizowania działań addytywnych. Przypadki ostrej białaczki promielocytowej i zespołu mielodysplastycznego (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukemia*, AML) notowano po upływie kilku lat od zakończenia leczenia karboplatyną lub innych terapii przeciwnowotworowych. *Zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. haemolytic-uraemic syndrome, HUS)*

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) jest zagrażającym życiu działaniem niepożądanym. Należy przerwać stosowanie karboplatyny w przypadku wystąpienia pierwszych oznak mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny z towarzyszącą małopłytkowością, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, stężenia kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub LDH. Mimo przerwania leczenia niewydolność nerek może być nieodwracalna i może być konieczna dializa.

Reakcje alergiczne

Podobnie jak w przypadku innych substancji czynnych zawierających platynę najczęściej w czasie infuzji mogą wystąpić reakcje alergiczne wymagające przerwania podawania produktu leczniczego i zastosowania właściwego leczenia objawowego. Istnieją doniesienia o występowaniu reakcji krzyżowych, czasami o skutku śmiertelnym, dotyczące wszystkich związków platyny.

Nefrotoksyczność

Wpływ karboplatyny na układ krwiotwórczy u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek jest silniejszy i trwa dłużej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W tej grupie ryzyka leczenie karboplatyną należy prowadzić bardzo ostrożnie.

Neurotoksyczność

Chociaż obwodowe objawy neurotoksyczne zwykle występują często, mają łagodny przebieg i są ograniczone do parestezji i osłabienia głębokich odruchów ścięgnistych, ich częstotliwość jednak wzrasta u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i (lub) pacjentów uprzednio leczonych cisplatyną. Należy kontrolować i wykonywać badania neurologiczne w regularnych odstępach czasu. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po zastosowaniu karboplatyny w dawkach większych niż zalecane obserwowano zaburzenia widzenia, łącznie z utratą wzroku. Wydaje się że zdolność widzenia powraca całkowicie lub w znacznym stopniu w trakcie tygodni następujących po zaprzestaniu stosowania większych niż zalecane dawek.

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)

U pacjentów otrzymujących karboplatynę w chemioterapii skojarzonej zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). RPLS jest rzadką, odwracalną po przerwaniu leczenia, szybko rozwijającą się chorobą neurologiczną, której objawem mogą być napady padaczkowe, nadciśnienie, bóle głowy, splątanie, utrata wzroku i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne. Rozpoznanie RPLS opiera się na potwierdzeniu przy pomocy obrazowania mózgu, najlepiej przez NMR (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego).

Choroba zarostowa żył wątrobowych

Odnotowano przypadki choroby zarostowej żył wątrobowych (zespołu niedrożności zatokowej wątroby), przy czym niektóre z nich były śmiertelne. Zaleca się obserwowanie, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe zaburzeń czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego, nie wynikające w oczywisty sposób z przerzutów do wątroby.

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

W obserwacjach po wprowadzeniu leku do obrotu notowano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS) u pacjentów po zastosowaniu karboplatyny w monoterapii lub w połączeniu z innymi chemioterapeutykami. Pacjentów w grupie wysokiego ryzyka TLS, np. pacjentów ze zwiększoną proliferacją guza i wysoką podatnością na działanie środków cytotoksycznych, należy dokładnie obserwować oraz zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Dawkowanie karboplatyny

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

	W niektórych podgrupach pacjentów (np. w wieku 40-59 lat, BMI 20-25) występuje szczególne ryzyko podania zbyt małej dawki, jeśli wartości szacunkowe GFR obliczane są za pomocą wzoru Cockrofta Gaulta. Ze względu na fakt, że dokładne oszacowanie wartości GFR ma kluczowe znaczenie przy leczeniu mającym na celu wyeliminowanie choroby, w takich wypadkach oznaczanie GFR powinno się odbywać przy zastosowaniu standardowej metody pomiaru (inulina, 51Cr-EDTA, 99mTc-DTPA, 125I-jotalamat lub joheksol), o ile jest to możliwe. *Osoby w podeszłym wieku* W badaniach z zastosowaniem karboplatyny w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem wystąpienie ciężkiej trombocytopenii u pacjentów w podeszłym wieku było bardziej prawdopodobne niż u młodszych pacjentów. Z uwagi na występującą często u pacjentów w podeszłym wieku osłabioną czynność nerek należy o tym pamiętać podczas ustalania dawki. *Inne* W trakcie leczenia karboplatyną zgłaszano zaburzenia słuchu. Ototoksyczność może być bardziej uwydatniona u dzieci. U dzieci i młodzieży zgłaszano przypadki utraty słuchu o opóźnionym początku. W tej grupie pacjentów zaleca się długotrwałą następczą kontrolę audiometryczną. Stosowanie szczepionek żywych lub żywych atenuowanych u pacjentów pozbawionych ochrony immunologicznej przez chemioterapeutyki, w tym karboplatynę, może skutkować powstaniem ciężkich lub śmiertelnych zakażeń. Należy unikać stosowania żywych szczepionek u pacjentów przyjmujących karboplatynę. Szczepionki martwe lub inaktywowane mogą być podawane; niemniej jednak reakcja organizmu na te szczepionki może być ograniczona.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Karboplatyna powinna być stosowana wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w stosowaniu substancji czynnych o działaniu przeciwnowotworowym. Należy regularnie badać morfologię krwi oraz czynność nerek i wątroby. Stosowanie produktu leczniczego należy przerwać w razie zaobserwowania nieprawidłowej depresji szpiku kostnego lub zaburzeń czynności nerek lub wątroby.

10.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie karboplatyna jest objęta finansowaniem w warunkach polskich w leczeniu nowotworu złośliwego sutka z listy C. „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” (*MZ 21/10/2020*).

10.6 Opis komparatora dodatkowego – olaparyb

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Lynparza z dnia 6 listopada 2020 r. (*ChPL Lynparza 2020*).

Tabela 54. Opis komparatora – Lynparza (olaparyb) (*ChPL Lynparza 2020*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/959/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 października 2019
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	6 listopada 2020 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Kod ATC		L01XX46
Dostępne preparaty		Lynparza 50 mg kapsułki twarde
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		**Właściwości farmakodynamiczne** <u>Mechanizm działania</u> Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase,* PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach in vitro oraz wzrost guzów *in vivo*, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami. Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. *base excision repair,* BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi

to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*, HRR), która wymaga czynnych genów BRCA1 oraz 2, jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku czynnych genów BRCA1 lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać naprawione metodą HRR. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. *non-homologous end joining*, NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. W modelach *in vivo* z dysfunkcją genu BRCA, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem tylko związkami platyny. Wykrycie mutacji BRCA W różnych badaniach z udziałem olaparybu diagnostyka mutacji w obrębie genu BRCA1/2 była wykonywana lokalnie lub centralnie. W zależności od wykorzystywanego testu i międzynarodowej klasyfikacji wariantów genetycznych, mutacje w genach BRCA1/2 klasyfikowano jako mutacje upośledzające funkcje białka/prawdopodobnie upośledzające funkcje białka lub patogenne/prawdopodobnie patogenne. Badania genetyczne powinny być przeprowadzone przez doświadczone laboratorium z użyciem walidowanego testu.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę olaparybu stosowanego w dawce 400 mg dwa razy na dobę w kapsułkach charakteryzuje pozorny klirens osoczowy wynoszący ok. 8,6 L/h, pozorna objętość dystrybucji wynosząca ok. 167 L oraz czas półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 11,9 godziny.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu olaparybu w postaci kapsułek wchłanianie następuje szybko, a maksymalne stężenie w osoczu jest zwykle osiągane po 1 do 3 godzinach od przyjęcia dawki leku. W przypadku podawania dawek powtarzanych nie występuje znacząca akumulacja leku, a ekspozycja w stanie stacjonarnym jest osiągana po około 3 do 4 dniach. Podawanie leku jednocześnie z pokarmem spowalnia tempo wchłaniania (t_{max} opóźniony o 2 godziny), a nieznacznie zwiększa stopień wchłaniania olaparybu (AUC zwiększa się o około 20%). W związku z tym zaleca się, aby pacjenci przyjmowali produkt Lynparza co najmniej jedną godzinę po posiłku oraz aby powstrzymywali się od jedzenia przez co najmniej 2 godziny po przyjęciu leku.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami w warunkach in vitro wynosi około 82% przy klinicznie istotnych stężeniach wynoszących 10 µg/ml. W warunkach in vitro wiązanie olaparybu z białkami osocza ludzkiego było zależne od dawki; frakcja związana wyniosła około 91% gdy stężenie wynosi 1 µg/ml, zmniejszając się do 82% gdy stężenie wynosi 10 µg/ml i do 70% gdy stężenie wynosi 40 µg/ml. W roztworach oczyszczonych białek frakcja olaparybu związana z albuminami wyniosła około 56%, niezależnie od stężenia olaparybu. Stosując tę samą metodę frakcja związana z kwaśną glikoproteiną alfa-1 wyniosła 29% gdy stężenie wyniosło 10 µg/ml, z tendencją do mniejszego wiązania w wyższych stężeniach.

Metabolizm

W warunkach in vitro wykazano, że CYP3A4/5 były głównymi enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm olaparybu. Po doustnym podaniu pacjentkom 14C-olaparybu, olaparyb w postaci niezmienionej stanowił większość krążącego nośnika radioaktywności w osoczu (70%) i był głównym składnikiem obecnym zarówno w moczu, jak i w kale (odpowiednio 15% i 6% dawki). Olaparyb jest metabolizowany w znacznym stopniu. Większość metabolizmu polega na reakcjach utleniania prowadzących do powstania szeregu substancji, które następnie podlegają sprzęganiu z glukuronianem lub siarczanem. W osoczu, moczu oraz kale wykryto odpowiednio do 20, 37 i 20 metabolitów, z których większość odpowiadała <1% materiału podanego. Reszta piperazyno-3-olowa o otwartym pierścieniu, a także dwa jednoutlenowane metabolity (każdy po ok. 10%) stanowiły główne

Wskazanie	substancje obecne w krążeniu, przy czym jeden z tych jednoutlenowanych metabolitów był również głównym metabolitem w wydalinach (odpowiednio 6% oraz 5% radioaktywności w moczu i w kale). W warunkach in vitro, olaparyb nie powodował lub powodował tylko niewielkiego stopnia hamowanie UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 lub enzymów cytochromu P: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 lub 2E1 i nie przypuszcza się, aby był on klinicznie istotnym zależnym od czasu inhibitorem tych enzymów cytochromu P. Olaparyb hamował UGT1A1 w warunkach in vitro, jednak symulacje PBPK sugerują, że nie ma to znaczenia klinicznego. W warunkach in vitro olaparyb jest substratem dla nośnika odkomórkowego P-gp, jednak jest mało prawdopodobne, by fakt ten miał znaczenie kliniczne. Dane uzyskane in vitro wykazują również, że olaparyb nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP lub MRP2 oraz nie jest inhibitorem wobec OATP1B3, OAT1 lub MRP2. *Eliminacja* Po podaniu dawki pojedynczej 14C-olaparybu około 86% podanej radioaktywności zostało odzyskane w czasie do 7 dni; 44% z moczem a 42% z kałem. Większość podanego materiału została wydalona w postaci metabolitów <u>Szczególe populacje</u> W analizach farmakokinetycznych prowadzonych w różnych populacjach, wiek pacjentów, masa ciała lub rasa (w tym pacjenci rasy białej lub narodowości japońskiej) nie były istotnymi współzmiennymi. *Zaburzenia czynności nerek* U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min), AUC zwiększyło się o 24%, a C_{max} wzrosło o 15% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min), AUC zwiększyło się o 44%, a Cmax wzrosło o 26% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zalecana jest zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). *Zaburzenia czynności wątroby* U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), AUC zwiększyło się o 15%, a C_{max} wzrosło o 13%, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) AUC zwiększyło się o 8%, a C_{max} zmniejszyło się o 13% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh). *Dzieci i młodzież* Nie przeprowadzano żadnych badań służących ocenie farmakokinetyki olaparybu u dzieci i młodzieży. Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Dawkowanie i sposób podawania	Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza konieczne jest potwierdzenie u pacjenta obecności patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji genu podatności na raka piersi (ang. *breast cancer susceptibility gene*, BRCA) (w komórkach linii zarodkowej lub w komórkach guza). Status ze względu na mutację BRCA powinien zostać określony przez posiadające doświadczenie laboratorium z użyciem walidowanego testu. Należy przeprowadzać poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentów z mutacjami w genach BRCA1/2, zgodnie z lokalnymi regulacjami. **Dawkowanie** Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 400 mg (osiem kapsułek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg. Pacjenci powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Nie ma danych dotyczących powtórnego leczenia produktem Lynparza po wystąpieniu progresji. *Istotne różnice w dawkowaniu między produktem Lynparza kapsułki a tabletki* Produkt Lynparza kapsułki (50 mg) nie powinien być zastępowany produktem Lynparza tabletki (100 mg i 150 mg) w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci. Z tego względu należy przestrzegać konkretnych zaleceń dawkowania dotyczących każdej postaci. *Pominięcie dawki leku* Jeżeli pacjent pominie dawkę produktu Lynparza, powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze. *Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych* Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku. Zalecana dawka zredukowana wynosi 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg). W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zaleca się zmniejszenie jej do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). *Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A* Nie zaleca się stosowania olaparybu równolegle z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych produktów leczniczych. W przypadku konieczności zastosowania silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). W przypadku konieczności zastosowania umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg). <u>Szczególne grupy pacjentów</u> *Osoby w podeszłym wieku* U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku. *Zaburzenia czynności nerek* U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza to 300 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg). Produkt leczniczy Lynparza może być podawany u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min) bez zmiany dawki. Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Przeciwwskazania	farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentów. Produkt leczniczy Lynparza może być zastosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają potencjalne ryzyko, a wtedy pacjent musi być uważnie obserwowany w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych. *Zaburzenia czynności wątroby* Produkt leczniczy Lynparza może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A lub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki. Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone. *Pacjenci rasy niekaukaskiej* Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów rasy niekaukaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną. *Dzieci i młodzież* Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat. **Sposób podawania** Produkt Lynparza jest przeznaczony do podawania doustnego. Ze względu na wpływ pożywienia na wchłanianie olaparybu produkt leczniczy Lynparza należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po posiłku i powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej dwie godziny od przyjęcia leku. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>Toksyczność hematologiczna</u> U pacjentów leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofili powinny odpowiadać ≤ stopniowi 1. wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub zależności od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi. <u>Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa</u> Całkowita częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła <1,5%, a większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania terapii olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od < 6 miesięcy do > 2 lat.

	U wszystkich pacjentów obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjenci otrzymywali uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wielu pacjentów otrzymywało także inne terapie uszkadzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (gBRCA1/2). Częstość występowania przypadków MDS/AML była podobna u pacjentów z gBRCA1m i gBRCA2m (odpowiednio 1,6% i 1,0%). U niektórych chorych stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie. W przypadku potwierdzenia wystąpienia MDS i (lub) AML w czasie leczenia produktem Lynparza, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia. Zapalenie płuc Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjenta podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjenta nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie. Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia zarodka/płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę. Ciąża/antykoncepcja u kobiet Produktu Lynparza nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji. Interakcje Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy pacjent już przyjmujący produkt Lynparza wymaga leczenia silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza może być znacznie zmniejszona
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Leczenie produktem Lynparza powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

10.6.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Lynparza (olaparyb) nie jest objęty finansowaniem w warunkach polskich w analizowanym wskazaniu. Olaparyb jest refundowany w ramach programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)" (*MZ 21/10/2020*).

10.7 Leki uwzględnione jako komparatory refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C50)

Tabela 55. Leki uwzględnione jako komparatory refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C50) (*MZ 21/10/2020*).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
▪ *Capecitabinum*	▪ Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	▪ 1006.0, Capecitabinum	▪ 74,52	▪ 78,25	▪ 68,04	▪ <1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Capecitabinum*	▪ Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	▪ 1006.0, Capecitabinum	▪ 149,04	▪ 156,49	▪ 136,08	▪ <1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Capecitabinum*	▪ Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	▪ 1006.0, Capecitabinum	▪ 432,00	▪ 453,60	▪ 453,60	▪ <1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Capecitabinum*	▪ Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	▪ 1006.0, Capecitabinum	▪ 75,49	▪ 79,26	▪ 68,04	▪ <1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Capecitabinum*	▪ Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	▪ 1006.0, Capecitabinum	▪ 503,28	▪ 528,44	▪ 453,60	▪ <1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Capecitabinum*	▪ Ecansya, tabl. powl., 150 mg	▪ 1006.0, Capecitabinum	▪ 113,40	▪ 119,07	▪ 68,04	▪ <1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Capecitabinum*	▪ Ecansya, tabl. powl., 500 mg	▪ 1006.0, Capecitabinum	▪ 756,00	▪ 793,80	▪ 453,60	▪ <1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Capecitabinum*	▪ Xeloda, tabl. powl., 500 mg	▪ 1006.0, Capecitabinum	▪ 585,36	▪ 614,63	▪ 453,60	▪ <1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Gemcitabinum*	▪ Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	▪ 1020.0, Gemcitabinum	▪ 81,00	▪ 85,05	▪ 85,05	▪ C.28.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Gemcitabinum*	▪ Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	▪ 1020.0, Gemcitabinum	▪ 118,80	▪ 124,74	▪ 124,74	▪ C.28.	▪ bezpłatny	▪ 0

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
▪ *Gemcitabinum*	▪ Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	▪ 1020.0, Gemcitabinum	▪ 17,82	▪ 18,71	▪ 18,71	▪ C.28.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Gemcitabinum*	▪ Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	▪ 1020.0, Gemcitabinum	▪ 162,00	▪ 170,10	▪ 170,10	▪ C.28.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Gemcitabinum*	▪ Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	▪ 1020.0, Gemcitabinum	▪ 102,60	▪ 107,73	▪ 107,73	▪ C.28.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Gemcitabinum*	▪ Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	▪ 1020.0, Gemcitabinum	▪ 27,00	▪ 28,35	▪ 28,35	▪ C.28.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Gemcitabinum*	▪ Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	▪ 1020.0, Gemcitabinum	▪ 205,20	▪ 215,46	▪ 215,46	▪ C.28.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Vinorelbinum*	▪ Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1042.1, Vinorelbinum inj	▪ 529,20	▪ 555,66	▪ 226,80	▪ C.63.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Vinorelbinum*	▪ Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1042.1, Vinorelbinum inj	▪ 2646,00	▪ 2778,30	▪ 1134,00	▪ C.63.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Vinorelbinum*	▪ Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	▪ 1042.2, Vinorelbinum p.o.	▪ 174,59	▪ 183,32	▪ 136,08	▪ C.63.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Vinorelbinum*	▪ Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	▪ 1042.2, Vinorelbinum p.o.	▪ 261,88	▪ 274,97	▪ 204,12	▪ C.63.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Vinorelbinum*	▪ Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1042.1, Vinorelbinum inj	▪ 540,00	▪ 567,00	▪ 226,80	▪ C.63.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Vinorelbinum*	▪ Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1042.1, Vinorelbinum inj	▪ 1285,20	▪ 1349,46	▪ 1134,00	▪ C.63.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Vinorelbinum*	▪ Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1042.1, Vinorelbinum inj	▪ 32,40	▪ 34,02	▪ 22,68	▪ C.63.	▪ bezpłatny	▪ 0

Talzenna® (talazoparyb) | w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
▪ *Vinorelbinum*	▪ Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1042.1, Vinorelbinum inj	▪ 162,00	▪ 170,10	▪ 113,40	▪ C.63.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Vinorelbinum*	▪ Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1042.1, Vinorelbinum inj	▪ 21,60	▪ 22,68	▪ 22,68	▪ C.63.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Vinorelbinum*	▪ Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1042.1, Vinorelbinum inj	▪ 108,00	▪ 113,40	▪ 113,40	▪ C.63.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Vinorelbinum*	▪ Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	▪ 1042.2, Vinorelbinum p.o.	▪ 129,60	▪ 136,08	▪ 136,08	▪ C.63.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Vinorelbinum*	▪ Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	▪ 1042.2, Vinorelbinum p.o.	▪ 194,40	▪ 204,12	▪ 204,12	▪ C.63.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Vinorelbinum*	▪ Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	▪ 1042.2, Vinorelbinum p.o.	▪ 518,40	▪ 544,32	▪ 544,32	▪ C.63.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Carboplatinum*	▪ Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 260,28	▪ 273,29	▪ 273,29	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Carboplatinum*	▪ Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 39,96	▪ 41,96	▪ 41,96	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Carboplatinum*	▪ Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 102,06	▪ 107,16	▪ 107,16	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Carboplatinum*	▪ Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 18,25	▪ 19,16	▪ 16,35	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Carboplatinum*	▪ Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 173,88	▪ 182,57	▪ 182,57	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Carboplatinum*	▪ Carboplatin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 24,62	▪ 25,85	▪ 16,35	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0

Talzenna® (talazoparyb) | w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
▪ *Carboplatinum*	▪ Carboplatin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 45,90	▪ 48,20	▪ 48,20	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Carboplatinum*	▪ Carboplatin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 139,32	▪ 146,29	▪ 146,29	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Carboplatinum*	▪ Carboplatin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 186,84	▪ 196,18	▪ 196,18	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Carboplatinum*	▪ Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 36,72	▪ 38,56	▪ 38,56	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Carboplatinum*	▪ Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 104,76	▪ 110,00	▪ 110,00	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Carboplatinum*	▪ Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 12,74	▪ 13,38	▪ 13,38	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Carboplatinum*	▪ Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 131,76	▪ 138,35	▪ 138,35	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Carboplatinum*	▪ Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 41,90	▪ 44,00	▪ 44,00	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Carboplatinum*	▪ Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 102,28	▪ 107,39	▪ 107,39	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0
▪ *Carboplatinum*	▪ Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	▪ 1005.0, Carboplatinum	▪ 24,84	▪ 26,08	▪ 16,35	▪ C.6.	▪ bezpłatny	▪ 0

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

10.8 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 56. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)" (*MZ 21/10/2020*).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem **1.1. Kryteria kwalifikacji** 1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi; 2) nadekspresja HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH); 3) stopień zaawansowania: a) nowotwór pierwotnie klinicznie operacyjny: – wyjściowo średnica guza powyżej 10 mm lub cecha cN1, jeżeli chore otrzymują systemowe leczenie przedoperacyjne (w tym zawierające trastuzumab), lub – średnica komponentu inwazyjnego powyżej 10 mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	**1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem** 1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji. 2) W programie lekowym trastuzumab podaje się: a) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami, b) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem, c) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny, d) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem paklitakselu w monoterapii, e) w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej.	**1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem** **1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji** a) dostępny wynik badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR), b) morfologia krwi z rozmazem, c) poziom kreatyniny, d) poziom AlAT, e) poziom AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG jamy brzusznej, h) RTG klatki piersiowej, i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej), j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi) w zależności od

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego, albo b) nowotwór w stadium zaawansowania III, jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego, albo c) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem; 4) leczenie chirurgiczne lub jego zamiar o założeniu radykalnym polegające na: a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie	Całość zaplanowanego leczenia cytostatykami powinna być podana przed operacją, a leczenie uzupełniające powinno być prowadzone wyłącznie trastuzumabem (w skojarzeniu z radioterapią lub hormonoterapią – jeżeli są wskazania do ich stosowania). Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym. 3) Rozpoczęcie leczenia jest możliwe podczas stosowania chemioterapii, radioterapii lub hormonoterapii. 4) Nie należy stosować trastuzumabu jednocześnie z antracyklinami. 5) Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa: a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań (w tym w schemacie określonym w pkt 2 lit. d) albo b) do czasu wystąpienia progresji choroby albo	możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem, k) EKG, l) badanie ECHO, m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, n) test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę). **1.2. Monitorowanie leczenia** 1) Badania wykonywane nie rzadziej niż: a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii: – morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu), – poziom kreatyniny, – poziom AlAT, – poziom AspAT,

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające). Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3 lit. c. 5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; 6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek; 7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych); 8) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego; 9) stan sprawności 0-1 wg WHO; 10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	c) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym. 6) W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie trwającej dłużej iż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby. **2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią** 1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie odpowiednio z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji pertuzumabu i aktualną ChPL na dzień wydania decyzji trastuzumabu. 2) Pertuzumab i trastuzumab można podawać w dowolnej kolejności. 3) Całość zaplanowanego leczenia cytostatykami powinna być podana przed operacją, a leczenie uzupełniające prowadzone jest trastuzumabem zgodnie z wytycznymi pkt. 1 programu: „Leczenie	– stężenie bilirubiny, 2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni: a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem). Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie. 3) Badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki): a) EKG, b) ECHO. **2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią** **2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji** a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2), stopień ekspresji receptorów ER i PGR,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu 1) rozpoznanie wyłącznie przedinwazyjnego raka piersi; 2) pierwotne zaawansowanie w stopniu IV; 3) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA); 4) niestabilność hemodynamiczna w przebiegu: a) choroby wieńcowej, b) zastawkowej wady serca, c) nadciśnienia tętniczego, d) innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy); 5) frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO; 6) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi; 7) okres ciąży i karmienia piersią; 8) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze; 9) stan sprawności 2-4 wg WHO;	przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem". 4) Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią to: a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią albo b) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym uniemożliwiających w opinii lekarza prowadzącego kontynuowanie terapii. Po zabiegu operacyjnym stosuje się leczenie uzupełniające trastuzumabem. Łącznie leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe i całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań trastuzumabu. 5) Nie stosuje się pertuzumabu i trastuzumabu łącznie z antracyklinami. 6) W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu.	b) morfologia krwi z rozmazem, c) poziom kreatyniny, d) poziom AlAT, e) poziom AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG lub TK jamy brzusznej – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, h) RTG lub TK klatki piersiowej – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej), j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem, k) EKG, l) badanie ECHO m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie i ze wskazań klinicznych

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
10) współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji. **2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią** 2.1. Kryteria kwalifikacji 1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi; 2) nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH); 3) wyjściowy (pierwotny) stopień zaawansowania: a) nowotwór w stadium III wyjściowego zaawansowania jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego (w tym rak zapalny) lub	**3. Leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi** Zalecaną dawką trastuzumabu emtanzyny jest 3,6 mg/kg masy ciała, podawaną w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy). Postępowanie w przypadku objawowych działań niepożądanych może wiązać się z czasowym przerwaniem terapii, zmniejszeniem dawki lub zakończeniem leczenia trastuzumabem emtanzyną. Dawkę trastuzumabu emtanzyny należy, w razie potrzeby, redukować wg następującego schematu (zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego na dzień wydania decyzji): 1) dawka początkowa 3,6 mg/kg mc; 2) pierwsza redukcja dawki: 3,0 mg kg mc; 3) druga redukcja dawki: 2,4mg/kg mc. Jeśli istnieje konieczność dalszej redukcji dawki, to należy zakończyć leczenie trastuzumabem emtanzyną. Nie należy zwiększać dawki trastuzumabu emtanzyny po jej redukcji.	n) test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę). 2.2. Monitorowanie leczenia a) Badania wykonywane nie rzadziej niż raz na 3 tygodnie : – morfologia krwi z rozmazem, – poziom kreatyniny, – poziom AlAT, – poziom AspAT, – stężenie bilirubiny, b) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni: – USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem). Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie, – EKG, c) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące:

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
b) nowotwór pierwotnie operacyjny z guzem > 2 cm i zajętymi węzłami chłonnymi lub ujemnym stanem receptorów ER i PgR; 4) zamiar leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym polegającym na: a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych albo biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające); 5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; 6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek; 7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z	Leczenie należy prowadzić do czasu progresji nowotworu lub nieakceptowalnej toksyczności. **4. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem** 1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji. 2) W programie lekowym trastuzumab podaje się: a) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy lub b) w monoterapii. 3) Leczenie trastuzumabem trwa do czasu: a) wystąpienia progresji choroby lub b) wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.	– ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca). **3. Leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi** **3.1. Wykaz badań przy kwalifikacji** a) badanie immunohistochemiczne i/lub hybrydyzacji in situ potwierdzające nadekspresję HER2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej); b) morfologia krwi z oznaczeniem liczby neutrofili i liczby płytek krwi, stężenie kreatyniny, aktywność ALAT i AspAT, stężenie bilirubiny, stężenie sodu, potasu i wapnia w surowicy; c) RTG lub KT klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; d) USG jamy brzusznej lub TK jamy brzusznej lub TK jamy brzusznej i miednicy, (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni, (w zależności od sytuacji klinicznej) wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian;);

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych); 8) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego; 9) stan sprawności 0-1 wg WHO; 10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią kwalifikowani są również pacjenci, których leczenie było finansowane w ramach innego niż środki publiczne sposób finansowania terapii, pod warunkiem że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. **2.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu** 1) rozpoznanie wyłącznie przedinwazyjnego raka piersi;	**5. Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną** Dawkowanie lapatynibu i kapecytabiny zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji. **6. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem** Dawkowanie pertuzumabu, trastuzumabu, docetakselu, kryteria i sposób modyfikowania dawkowania leków oraz zasady czasowego wstrzymania podawania, leków w programie zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji pertuzumabu. **7. Leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy albo inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem** Maksymalna dawka dobowa **palbocyklibu**: 125 mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni).	e) scyntygrafia kośćca i inne badania obrazowe w zależności od oceny sytuacji klinicznej; f) EKG i ECHO (lub MUGA) serca; g) konsultacja kardiologiczna - jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG i/lub ECHO (MUGA); h) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne); i) próba ciążowa (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę). **3.2. Monitorowanie leczenia** a) przed każdym kolejnym cyklem leczenia: – morfologia krwi z oznaczeniem liczby neutrofili i liczby płytek krwi, stężenia sodu , potasu i wapnia, kreatyniny, bilirubiny, aktywności ALAT i AspAT; b) EKG i ECHO w trzecim oraz szóstym miesiącu, później w przypadku klinicznych wskazań; dodatkowo w razie klinicznych wskazań; c) badania obrazowe dokumentujące odpowiedź na leczenie wykonywane są w zależności od
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) pierwotne zaawansowanie w stopniu IV; 3) pierwotne zaawansowanie kliniczne guza ≤ 2 cm przy braku przeciwwskazań wynikających z punktów 2.2.: 1 i 2; 4) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA); 5) niestabilność hemodynamiczna w przebiegu: a) choroby wieńcowej, b) zastawkowej wady serca, c) nadciśnienia tętniczego, d) innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy); 6) frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO lub MUGA; 7) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi; 8) okres ciąży i karmienia piersią; 9) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze; 10) przeciwwskazania do stosowania pertuzumabu wynikające z nadwrażliwości na pertuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze; 11) stan sprawności 2-4 wg WHO;	Maksymalna dawka dobowa **rybocyklibu**: 600 mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Maksymalna dawka dobowa **abemacyklibu**: 300 mg/dobę (codziennie, 1 cykl trwa 28 dni). Modyfikacje dawkowania powinny być dokonywane na podstawie odpowiednich aktualnych ChPL na dzień wydania decyzji. Dawka **fulwestrantu** stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6: 500 mg/dobę (podawany w 1, 15 oraz 29 dniu, a następnie raz na miesiąc). Dawka dobowa **inhibitorów aromatazy** stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6: a) **letrozol**: 2,5 mg/dobę, b) **anastrozol**: 1 mg/dobę, c) **eksemestan**: 25 mg/dobę. ▪	wyjściowej metody obrazowej oraz lokalizacji zmian chorobowych nie rzadziej niż co 3 miesiące lub w przypadku wskazań klinicznych; d) scyntygrafia kośćca (u chorych z przerzutami do kości) nie rzadziej niż co 6 miesięcy. **4. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem lub lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną** **4.1. Wykaz badań przy kwalifikacji** a) dostępny wynik badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR), b) morfologia krwi z rozmazem, c) poziom kreatyniny, d) poziom AlAT, e) poziom AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), h) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
12) współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych (w tym raka drugiej piersi) z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji. **3. Leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi** **3.1. Kryteria kwalifikacji** 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi: a) uogólniony lub b) miejscowo zaawansowany nieresekcyjny; 2) nadekspresja receptorowego białka HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ); 3) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej terapii zawierającej trastuzumab i taksoid (podawane jednocześnie lub sekwencyjnie):		i) scyntygrafia kośćca lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej), j) EKG, k) badanie ECHO, l) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, m) test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym). **4.2. Monitorowanie leczenia** 1) Badania wykonywane nie rzadziej niż: a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy: – morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem cytostatyku), – poziom kreatyniny, – poziom AlAT, – poziom AspAT,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
a) w przypadku chorych leczonych uzupełniająco trastuzumabem nawrót choroby musi nastąpić w trakcie leczenia lub przed upływem sześciu miesięcy od jego zakończenia, b) w przypadku chorych leczonych z powodu nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi – udokumentowane niepowodzenie leczenia pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem lub trastuzumabem i taksoidem lub – udokumentowane niepowodzenie terapii lapatynibem z kapecytabiną (konieczne wcześniejsze leczenie z udziałem taksoidu i trastuzumabu); 4) stan sprawności 0-2 według WHO; 5) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek; 6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych u chorych bez przerzutów do wątroby i do 5-krotnego wzrostu aktywności		– stężenie bilirubiny, 2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące: a) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian) b) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kośćca lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej), Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie. 3) Badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki): a) EKG, b) ECHO. **5. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem** **5.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia**
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
transaminaz u chorych z przerzutami do wątroby); 7) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego; 8) wykluczenie innych współwystępujących poważnych chorób, w tym innych nowotworów (z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub raka podstawnokomórkowego skóry) leczonych z założeniem paliatywnym lub radykalnym przy nieuzyskaniu remisji choroby; 9) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA serca z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%. Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni trastuzumabem emtanzyną w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. **3.2. Kryteria uniemożliwiające udział w programie**		a) badanie immunohistochemiczne i/lub metodą hybrydyzacji in situ receptorowego białka HER2 lub amplifikacji genu HER2); b) morfologia krwi a rozmazem; c) oznaczenie stężenia kreatyniny; d) oznaczenie aktywności ALAT; e) oznaczenie aktywności AspAT; f) oznaczenie stężenia bilirubiny; g) oznaczenie stężenia fosfatazy zasadowej: h) oznaczenie stężenia sodu; i) oznaczenie stężenia potasu; j) oznaczenie stężenia wapnia; k) RTG lub KT klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; l) USG lub KT jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; m) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej); n) EKG i ECHO serca, konsultacja kardiologiczna;
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) wcześniejsze leczenie trastuzumabem emtanzyną (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni trastuzumabem emtanzyną w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego) 2) nadwrażliwość na trastuzumab lub trastuzumab emtanzynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) przeciwwskazania do udziału w programie wynikające z przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL na dzień wydania decyzji; 4) istotna niewydolność serca, ciężkie zaburzenia rytmu oraz niestabilna choroba wieńcowa występujące w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia; 5) ciąża i karmienie piersią. **3.3. Określenie czasu leczenia w programie** Leczenie trastuzumabem emtanzyną powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań, które uniemożliwiają kontynuację terapii.		o) próba ciążowa (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę); p) KT lub MRI mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne). **5.2. Monitorowanie leczenia** a) przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu: – morfologia krwi a rozmazem; – oznaczenie stężenia kreatyniny; – oznaczanie aktywności AlAT; – oznaczenie aktywności AspAT; – oznaczenie stężenia bilirubiny. – oznaczenie stężenia sodu; – oznaczenie stężenia potasu; – oznaczenie stężenia wapnia; b) co 3 miesiące: – EKG i ECHO; c) konsultacja kardiologiczna w zależności od wskazań klinicznych;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną **4.1. Kryteria kwalifikacji:** 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi a) z przerzutami (IV stopień zaawansowania) – dotyczy trastuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną albo b) miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania – dotyczy wyłącznie trastuzumabu; 2) udokumentowana nadekspresja HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH); 3) wcześniejsze leczenie: a) udokumentowane niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem: – chemioterapii z użyciem antracyklin lub w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania antracyklin leków z		d) Co 3 miesiące lub w przypadku wskazań klinicznych (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): – USG lub KT jamy brzusznej, – RTG lub KT klatki piersiowej; e) nie nadziej niż co 6 miesięcy: – scyntygrafia kośćca (w odniesieniu do chorych z przerzutami do kości). **6. Leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy albo inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem** **6.1. Wykaz badań przy kwalifikacji** a) ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych (badanie immunohistochemiczne) oraz stanu receptora HER2 lub genu HER2 (badanie immunohistochemiczne lub metodą hybrydyzacji in situ (ISH)), o ile nie były wykonane wcześniej; b) morfologia krwi z rozmazem; c) stężenie kreatyniny; d) stężenie bilirubiny;
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
innej grupy – dla trastuzumabu stosowanego z lekiem o działaniu cytotoksycznym lub – co najmniej 2 linii chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów - dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii albo b) brak wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi – wyłącznie dla trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, albo c) udokumentowana progresja po leczeniu trastuzumabem – dla lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną; 4) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; 5) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek; 6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (u chorych bez przerzutów do wątroby		e) aktywność AlAT; f) aktywność AspAT; g) stężenie elektrolitów (sód, potas, wapń, magnez); h) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym; i) RTG lub KT lub MR klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; j) USG, KT lub MR jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; k) scyntygrafia kośćca lub inne badania obrazowe (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) w zależności od oceny sytuacji klinicznej; l) test ciążowy u chorych z możliwością zajścia w ciążę; m) EKG (w przypadku rybocyklibu należy ocenić odstęp QTc). **6.2. Monitorowanie leczenia**

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
wzrost aktywności transaminaz nie może przekraczać 3-krotności górnej granicy normy); 7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego; 8) nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem; 9) stan sprawności 0-2 wg WHO; 10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Nieuzasadnione jest włączenie do leczenia trastuzumabem jako jedynym lekiem anty-HER2, w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym raka piersi. **4.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu** 1) niewydolność krążenia, niewydolność wieńcowa, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 2) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi; 3) okres ciąży i karmienia piersią;		1) Badania wykonywane co dwa tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia: a) morfologia b) stężenie bilirubiny; aktywność AlAT i AspAT 2) Badania wykonywane na początku kazdego cyklu leczenia: a) morfologia b) stężenie bilirubiny; aktywność AlAT i AspAT c) stężenie kreatyniny d) inne badania w razie wskazań klinicznych 3) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): a) USG u chorych wyjściowo bez przerzutów w jamie brzusznej lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny jamy brzusznej u chorych wyjściowo z przerzutami w jamie brzusznej b) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej lub MR, c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie).
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze; 5) stan sprawności 3-4 wg WHO; 6) współistnienie innych aktywnych nowotworów z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji; 7) wcześniejsze stosowanie trastuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym – nie dotyczy leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną. **5. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z:** 1) uogólnionym lub 2) miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia,		d) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych kwalifikowanych na podstawie stężeń hormonów oraz u chorych otrzymujących analog LHRH 4) Badanie wykonywane tylko w przypadku terapii rybocyklibem: a) EKG z oceną odstępu QTc należy wykonywać w ok. 14. dniu pierwszego cyklu (±7 dni) i na początku drugiego cyklu, a następnie wykonywać je w zależności od wskazań klinicznych. **7. Monitorowanie programu** 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) Uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia. ▪ Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej,
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. **5.1. Kryteria kwalifikacji** 1) potwierdzony histologicznie: a) rak piersi uogólniony lub b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania; 2) nadekspresja receptorowego białka HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ); 3) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej lub ocenialnej; 4) stan sprawności 0-1 według WHO; 5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu i pertuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;		zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
6) brak przeciwwskazań (w tym dotyczących wyników badań laboratoryjnych) do zastosowania docetakselu. **5.2. Określenie czasu leczenia w programie** Leczenie skojarzone pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym. Chore powinny otrzymać przynajmniej 6 cykli docetakselu, wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację. Jeżeli leczenie docetakselem zostanie przerwane z powodu toksyczności leczenie pertuzumabem i trastuzumabem może być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań istotnym znaczeniu klinicznym. **5.3. Kryteria uniemożliwiające udział w programie** 1) nadwrażliwość na trastuzumab, pertuzumab lub substancje pomocnicze;		
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) nasilona duszność spoczynkowa związana z zaawansowaniem nowotworu lub innymi chorobami; 3) niewydolność sercowo-naczyniowa i nadciśnienie tętnicze nie poddające się leczeniu farmakologicznemu; 4) stan sprawności 2-4 według WHO; 5) ciąża i karmienie piersią; 6) stosowanie w przeszłości z powodu uogólnionego raka piersi chemioterapii lub terapii przeciw-HER2; 7) przebyte leczenie uzupełniające trastuzumabem, jeżeli okres od zakończenia terapii trastuzumabem do nawrotu raka piersi jest krótszy niż 12 miesięcy; 8) obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym potwierdzonych wynikami badania obrazowego wykonanego w sytuacji wystąpienia klinicznych wskazań; 9) inne poważne współistniejące choroby uniemożliwiające przeprowadzenie leczenia.		
6. Leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy albo inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem		
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem 6.1. Kryteria kwalifikacji 1) Potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj. a) rak piersi uogólniony lub b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania; 2) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych ⩾1%; 3) udokumentowana nieobecność: a) nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub b) amplifikacji genu HER2 (wynik /-/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 4) obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg. kryteriów RECIST 1.1; 5) stan:		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): – stan po obustronnym usunięciu jajników – brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn) – brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego. W takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). 6) stan sprawności 0-2 wg WHO; 7) prawidłowe wskaźniki czynności szpiku; – granulocyty >1,500/mm3 (1,5 x 109 /L); – płytki ≥100 000/mm3 (100 x 109 /L); – hemoglobina ≥9 g/dL (90 g/L); 8) nieobecność laboratoryjnych cech znaczącego upośledzenia czynności nerek i wątroby: – kreatynina ≤1,5 x GGN lub GFR ≥ 30 mL/min; – bilirubina całkowita ≤1,5 x GGN (≤3,0 x GGN w przypadku potwierdzonego zespołu Gilberta);		
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
– AST i ALT ≤3 x GGN (≤5,0 x GGN w przypadku przerzutów do wątroby); 9) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z inhibitorem aromatazy brak wcześniejszego leczenia hormonalnego z powodu zaawansowanego raka piersi; Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające: a) inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy albo b) leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii) 10) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem: a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi - dotyczy jedynie rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem lub		
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy lub c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu. Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu); Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni abemacyklibem lub palbocyklibem lub rybocyklibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Dodatkowo dla pacjentek, które rozpoczęły monoterapię fulwestrantem w 1 linii leczenia hormonalnego przed 01.09.2020 r., w przypadku progresji choroby, możliwe będzie zastosowanie terapii palbocyklibem		
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
lub rybocyklibem lub abemacyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy. **6.2. Kryteria uniemożliwiające udział w programie** 1) obecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia; 2) obecność przerzutów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego za wyjątkiem pacjentów spełniających następujące kryteria: a) od zakończenia leczenia miejscowego (radioterapia lub chirurgia) minęło więcej niż 4 tygodnie i b) stabilizacja przerzutów do OUN (rozumiana, jako stabilny klinicznie stan na leczeniu przeciwpadaczkowym i/lub na dobowej dawce maksymalnie 10 mg prednizonu lub równoważnego glikokortykosteroidu przez co najmniej 2 tygodnie); 3) wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem inhibitorów CDK4/6 (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem w ramach innego sposobu finanso-		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
wania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego); 4) współwystępowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym; 5) przeciwwskazania do stosowania abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu wynikające z nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze zawarte w leku; 6) ciąża lub karmienie piersią; 7) wznowa/progresja w trakcie przedoperacyjnego lub uzupełniającego leczenia hormonalnego z użyciem inhibitora aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z inhibitorem aromatazy; 8) wcześniejsze leczenie fulwestrantem w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem; **6.3. Określenie czasu leczenia w programie**		
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy albo inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym w ocenie lekarza, które nie ustępują po zastosowaniu przerwy w leczeniu oraz redukcji dawki leku. W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z inhibitorem CDK 4/6 podawanie cyklibu może być czasowo wstrzymane, a hormonoterapia może być kontynuowana. Maksymalne opóźnienie w podaniu kolejnej dawki inhibitora nie może przekraczać 28 dni. **7. Wyłączenie z programu** **7.1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem** a) progresja choroby nowotworowej; b) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 wg WHO;		
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
c) istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO; d) pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie, lub substancje pomocnicze. **7.2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią** a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem cytostatykiem); b) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia; c) okres ciąży i karmienia piersią. **7.3. Leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi** a) utrzymujące się i istotne klinicznie objawy niepożądane stopnia przynajmniej 3 wg skali CTCAE; b) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia; c) ciąża, karmienie piersią;		
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
d) rezygnacja pacjentki.		
7.4. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną a) progresja choroby; b) utrzymujące pogorszenie się stanu sprawności do stopnia 3-4 wg WHO; c) istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO, zwłaszcza wystąpienie objawów zahamowania czynności szpiku lub objawów niewydolności krążenia; d) pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze.		
7.5. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem docetakselem); b) utrzymujące pogorszenie się stanu sprawności do stopnia 3-4 wg WHO;		
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
c) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia; d) ciąża. **7.6. Leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy albo inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem** a) Udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku wg. kryteriów RECIST 1.1; b) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na leki podawane w programie lub innych działań niepożądanych, które w ocenie lekarza uniemożliwiają kontynuację leczenia; c) Rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie. ▪		

10.9 Wnioskowany program lekowy

Tabela 57. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)".

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]		[redacted]
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]		
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]		
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]		
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]		
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]		

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]		
Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]		

Talzenna® (talazoparyb)	w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

10.10 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[redacted]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[redacted]	opis problemu decyzyjnego, opracowanie wytycznych klinicznych, dobór komparatorów, opis jednostki chorobowej, opis ocenianej interwencji, opracowanie rekomendacji agencji HTA
[redacted]	opis jednostki chorobowej. opis komparatorów, opracowanie wytycznych klinicznych
[redacted]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Spis Tabel

Tabela 1. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (*ICD-10 2016*). 16
Tabela 2. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (*ICD-11 2018*). 17
Tabela 3. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca umiejscowienia guza (*ICD-11 2018*). 17
Tabela 4. Grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi/jajnika (*Jassem 2019*). 19
Tabela 5. Ryzyko zachorowania na raka piersi u osób z mutacją *BRCA1/2* (*Jassem 2019*). 20
Tabela 6. Badania pomocnicze wykorzystywane w celu rozpoznania raka piersi. 21
Tabela 7. Kategorie końcowych wniosków według systemu BIRADS (*Jassem 2019*) 22
Tabela 8. Uproszczona klasyfikacja WHO nowotworów piersi z 2019 r. (*Tan 2020*). 23
Tabela 9. Ocena stopnia histologicznej złośliwości (*Jassem 2019*). 25
Tabela 10. Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO z 2018 r. (*Wolff 2018*) 27
Tabela 11. Ocena stanu receptora HER2 metodami hybrydyzacji *in situ* (*Jassem 2019*). 27
Tabela 12. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów (*Jassem 2019*). 28
Tabela 13. Testy ekspresji genów stosowane u chorych z rakiem piersi (*NCCN 1.2022*). 29
Tabela 14. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (rewizja 8. TNM z 2017 r.) (*Krzemieniecki 2019*) 30
Tabela 15. Dane epidemiologiczne dotyczące raka piersi na świecie z 2018 r. (*GLOBOCAN 2018a*). 34
Tabela 16. Dane epidemiologiczne dotyczące raka piersi w Polsce w latach 2000 - 2017 (*KRN 2020*) 35
Tabela 17. Zestawienie wszystkich rodzajów kosztów gospodarczych dla społeczeństwa spowodowanych rakiem piersi (ICD-10: C50) w Polsce, w latach 2010-2014 [mln zł] (na podst. *Nojszewska 2016*). 37
Tabela 18. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C50 (*ZUS 2020*). 39
Tabela 19. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C50 (*ZUS 2020*). 40
Tabela 20. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem piersi (*ZUS 2020*). 41
Tabela 21. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C50 (*ZUS 2020*). 42
Tabela 22. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu J08 – choroby piersi złośliwe (*NFZ 2020*). 43
Tabela 23. Czynniki określające celowość zastosowania uzupełniającej chemioterapii u pacjentek z rakiem piersi hormonozależnym HER2-ujemnym (*Jassem 2019*). 49
Tabela 24. Schematy chemioterapii w leczeniu pacjentów z miejscowo-zaawansowanym HER2-ujemnym rakiem piersi (*Jassem 2019*). 51
Tabela 25. Schematy chemioterapii stosowane w zaawansowanym HER2-ujemnym raku piersi (*Jassem 2019*). ..53
Tabela 26. Kryteria włączenia do programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)" (*MZ 21/10/2020*) 55

Tabela 27. Technologie lekowe oceniane przez AOTMiT w leczeniu raka piersi w latach 2019-2020. 57
Tabela 28. Schematy chemioterapii zalecane w leczeniu chorych z nawrotowym nieoperacyjnym (miejscowym lub regionalnym) i przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi (*NCCN 1.2022*).....63
Tabela 29. Dodatkowe terapie zalecane w przypadku ekspresji określonych biomarkerów (*NCCN 1.2022*). 64
Tabela 30. Schematy chemioterapii zalecane w leczeniu chorych z nawrotowym nieoperacyjnym (miejscowym lub regionalnym) i przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi (*NCCN 1.2022*).....65
Tabela 31. Schematy hormonoterapii zalecane u pacjentek z HER-2 ujemnym przerzutowym rakiem piersi (*AGO 2021*). 67
Tabela 32. Zalecane schematy chemioterapii I linii w leczeniu przerzutowego raka piersi (*AGO 2021*).....68
Tabela 33 Zalecane schematy terapii cytotoksycznej w leczeniu pacjentek z przerzutowym HER2-ujemnim HR-dodatnim rakiem piersi (*AGO 2021*).....68
Tabela 34. Zalecane schematy terapii w leczeniu pacjentek z przerzutowym trójujemnym rakiem piersi niezależnie od statusu PD-L1 oraz obecności mutacji *BRCA1/2* (*AGO 2021*).....69
Tabela 35 Schematy terapii zawierajace bewacyzumab zalecane u pacjentek z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi (*AGO 2021*).....69
Tabela 36. Schematy hormonoterapii adjuwantowej zalecane u pacjentek przed i po menopauzie (AG*O 2021*)..70
Tabela 37 Ogólne zalecenia dotyczące chemioterapii adjuwantowej niezawierającej trastuzumabu (*AGO 2021*).72
Tabela 38 Zalecane schematy chemioterapii adjuwantowej niezawierającej trastuzumabu (*AGO 2021*).....72
Tabela 39. Zalecenia zawarte w poszczególnych wytycznych dotyczące leczenia miejsowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi.....84
Tabela 40. Prognoza liczby nowych zachorowań na raka piersi w Polsce. 91
Tabela 41. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb). 96
Tabela 42. Oszacowana liczebność populacji docelowej dla produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb). 97
Tabela 43. Opis ocenianej interwencji – Talzenna (talazoparyb).....98
Tabela 44. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb). 107
Tabela 45. Udziały poszczególnych chemioterapeutyków w polskiej praktyce klinicznej – opinie ekspertów wyrażone w badaniu ankietowym. 112
Tabela 46. Zestawienie udziałów komparatorów w polskiej praktyce klinicznej oraz w badaniach klinicznych *EMBRACA* i *OlympiAD*..... 113
Tabela 47. Zestawienie chemioterapii stosowanej w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby w badaniach *EMBRACA* i *OlympiAD* (*Litton 2020*, *Robson 2019*)..... 114
Tabela 48. Podsumowanie wyboru komparatorów dla talazoparybu wraz z uzasadnieniem. 116
Tabela 49. Kryteria PICOS..... 120
Tabela 50. Opis komparatora – Capecitabine Accord (kapecytabina) (*ChPL Capecitabine Accord 2020*)..... 129

Tabela 51. Opis komparatora – Gemcitabinum Accord (gemcytabina) (*ChPL Gemcitabinum Accord 2018*)..... 142
Tabela 52. Opis komparatora – Navelbine (winorelbina) (*ChPL Navelbine 2019*). 149
Tabela 53. Opis komparatora – Carbomedac (karboplatyna) (*ChPL Carbomedac 2020*). 155
Tabela 54. Opis komparatora – Lynparza (olaparyb) (*ChPL Lynparza 2020*)..... 161
Tabela 55. Leki uwzględnione jako komparatory refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C50) (*MZ 21/10/2020*). 168
Tabela 56. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)" (*MZ 21/10/2020*). 172
Tabela 57. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)". 201

Spis Wykresów

Wykres 1. Strategia leczenia miejscowo-zaawansowanego raka piersi (*Jassem 2019*).....50

Wykres 2. Pierwszorazowe leczenie systemowe zaawansowanego raka piersi HER2-ujemnego (*Jassem 2019*)....52

Wykres 3. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla talazoparybu w ramach leczenia zaawansowanego, HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji *BRCA*.....90

Wykres 4. Zachorowalność na raka piersi w Polsce (dane historyczne KRN oraz prognoza). 91

Piśmiennictwo

Adamowicz 2020 Adamowicz K, Baczkowska Waliszewska Z. Quality of life during chemotherapy, hormonotherapy or antiHER2 therapy of patients with advanced, metastatic breast cancer in clinical practice. Health Qual Life Outcomes 18, 134 (2020). DOI: 10.1186/s12955-020-01389-x

AGO 2021 AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer. (Last update 02.03.2021). Dostępne online: https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma

Data ostatniego dostępu: 03.12.2021 r.

AJCC 2017 Amin BA, Edge SB. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Springer,

New York 2017

AOTMiT 105/2020 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie MZ nr 105 z 2020 r. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

AOTMiT 12/2020 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie MZ nr 12 z 2020 r. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

AOTMiT 192/2019 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie MZ nr 192 z 2019 r. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

AOTMiT 193/2019 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie MZ nr 193 z 2019 r. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

AOTMiT 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.

Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/

AOTMiT 220/2019 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie MZ nr 220 z 2019 r. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

AOTMiT 221/2019 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie MZ nr 221 z 2019 r. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

AOTMiT 222/2019 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie MZ nr 222 z 2019 r. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

AOTMiT 24/2019 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie MZ nr 24 z 2019 r. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

AOTMiT 297/2020 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie MZ nr 297 z 2020 r. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

AOTMiT 309/2019 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie MZ nr 309 z 2019 r. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

AOTMiT 38/2020 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie MZ nr 38 z 2020 r. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

Armstrong 2019 Armstrong N, Ryder S, Forbes C, et al. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. Clin Epidemiol. 2019; 11: 543–561. DOI: 10.2147/CLEP.S206949

ASCO 2018 Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 37:423-438. DOI: 10.1200/JCO.18.01160

ASCO 2020 Tung NM, Bourhey JC, Pierce LJ, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. J Clin Oncol 38:2080-2106. DOI: 10.1200/JCO.20.00299

ASCO 2021a Tung NM, Zakalik D, Somerfield MR; Hereditary Breast Cancer Guideline Expert Panel. Adjuvant PARP Inhibitors in Patients With High-Risk Early-Stage HER2-Negative Breast Cancer and Germline BRCA Mutations: ASCO Hereditary Breast Cancer Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol. 2021 Sep 10;39(26):2959-2961. doi: 10.1200/JCO.21.01532

ASCO 2021b Moy B, Rumble RB, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, Gralow JR, Hortobagyi GN, Yee D, Smith IE, Chavez-MacGregor M, Nanda R, McArthur HL, Spring L, Reeder-Hayes KE, Ruddy KJ, Unger PS, Vinayak S, Irvin WJ Jr, Armaghani A, Danso MA, Dickson N, Turner SS, Perkins CL, Carey LA. Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Jul 29:JCO2101374. doi: 10.1200/JCO.21.01374

ASCO 2021c Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, Johnston SRD, Korde LA, Litton JK, Macrae ER, Peterson LL, Vikas P, Yung RL, Rugo HS. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Jul 29:JCO2101392. doi: 10.1200/JCO.21.01392

AWMSG 2019 All Wales Medicines Strategy Group. Dostęp online pod adresem: https://awmsg.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-talazoparib-talzenna-2451/

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

Barbor 2017 Barbor M. Disease Progression and Deterioration of Health-Related Quality of Life in Advanced Breast Cancer. Dostęp online pod adresem: https://ascopost.com/issues/december-25-2017/disease-progression-and-deterioration-of-health-related-quality-of-life-in-advanced-breast-cancer/

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

Baretta 2016 Barreta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis. Medicine (2016) 95:40

Basu 2015 Basu NN, Ingham S, Hodson J, et al. Risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a 30-year semi-prospective analysis. Fam Cancer. 2015 Dec;14(4):531-8. doi: 10.1007/s10689-015-9825-9.

BIA Talzenna 2021 [redacted] Talzenna (talazoparyb) w leczeniu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2 po wcześniejszej chemioterapii. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2021.

CADTH 2021 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Reimbursement Reviews. Talazoparib.Dostępne online pod adresem: https://www.cadth.ca/talazoparib

Data ostatniego dostępu: 03.12.2021 r.

Cancer Australia 2020 Cancer Australia. Breast cancer. Dostęp online pod adresem: https://www.canceraustralia.gov.au/affected-cancer/cancer-types/breast-cancer/metastatic-breast-cancer.

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

Chelariu-Raicu 2020 Chelariu-Raicu A, Dal Molin GZ, Colemane RL. The new world of poly-(ADP)-ribose polymerase inhibitors (PARPi) used in the treatment of gynecological cancers. Int J Gynecol Cancer 2020;0:1–11

ChPL Capecitabine Accord 2020 Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Accord z dn. 03.08.2020 r. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/human-medicines-regulatory-information

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

ChPL Carbomedac 2020 Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbomedac z dn. 27.03.2020 r. Dostęp online pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

ChPL Gemcitabinum Accord 2018 Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord z dn. 26.12.2018 r. Dostęp online pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

ChPL Lynparza 2020 Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza z dn. 06.11.2020 r. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/human-medicines-regulatory-information

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

ChPL Mitomycin C Kyowa 2014 Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitmycin C Kyowa z dn. 17.03.2014 r. Dostęp online pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

ChPL Navelbine 2019 Charakterystyka Produktu Leczniczego Navelbine z października 2019 r. Dostęp online pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

ChPL Talzenna 2020 Charakterystyka Produktu Leczniczego Talzenna z dn. 13.11.2020 r. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

Dai 2015 Dai X, Li T, Bai Z, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. Am J Cancer Res. 2015; 5(10): 2929–2943. PMID: 26693050

Didkowska 2017 Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Ministerdstwo Zdrowia, Warszawa 2019

Egger 2020 Egger SJ, Chan MMK, Luo Q, Wilcken N. Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Oct 21;10(10):CD013750. doi: 10.1002/14651858.CD013750

EMA 2017 Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2017 r. dostępny pod adresem:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

EMA Talzenna 2020 European Medicines Agency. Talzenna. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

ESMO 2021 Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, Ricke J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019

ESO-ESMO 2020 Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Sep 23;31(12):1623-1649. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.

Ettl 2018 Ettl J, Quek RGW, Lee KH, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. Ann Oncol. 2018 Sep 1;29(9):1939-1947. DOI: 10.1093/annonc/mdy257.

Faraoni 2018 Faraoni I, Graziani G. Role of BRCA Mutations in Cancer Treatment with Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors. Cancers 2018, 10, 487.

Fasching 2018 Fasching PA, Loibl S, Hu C, Hart SN, Shimelis H, Moore R, Schem C, Tesch H, Untch M, Hilfrich J, Rezai M, Gerber B, Costa SD, Blohmer JU, Fehm T, Huober J, Liedtke C, Weinshilboum RM, Wang L, Ingle JN, Müller V, Nekljudova V, Weber KE, Rack B, Rübner M, von Minckwitz G, Couch FJ. BRCA1/2 Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the GeparQuinto Study. J Clin Oncol. 2018 Aug 1;36(22):2281-2287.

FDA 2018 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online na stronie: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

FDA Talzenna 2018 Food and Drug Administration. FDA approves talazoparib for gBRCAm HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. Dostęp online pod adresem: https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-talazoparib-gbrcam-her2-negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

G-BA 2020 Geminsamer Bundesausschuss. Beschluss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-). Beschlusstext. Dostępne online pod adresem: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4547/2020-11-20_AM-RL-XII_Talazoparib_D-545_BAnz.pdf

Data ostatniego dostępu: 03.12.2021 r.

GLOBOCAN 2018 Global Cancer Observatory. Cancer Today. Population Fact Sheets. Dostęp online pod adresem: https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

GLOBOCAN 2018a Global Cancer Observatory. Cancer Today. Cancer Fact Sheets. Dostęp online pod adresem: https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

HAS 2019 Haute Autorite de Sante. TALZENNA (talazoparib). Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 24 déc. 2019. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135577/fr/talzenna-talazoparib

Data ostatniego dostępu: 03.12.2021 r.

Higgins 2017 Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.

Hurvitz 2019 Hurvitz SA, Gonçalves A, Rugo HS, et al. Talazoparib in Patients with a Germline BRCA-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. Oncologist. 2019 Nov 25:theoncologist.2019-0493. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0493.

ICD-10 2016 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób I Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016. Dostęp online pod adresem: https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C00-C75

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

ICD-11 2018 ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2018) Dostęp online pod adresem: https://icd.who.int/ct11_2018/icd11_mms/en/release#/

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

IOZ 2017 Zalecenia dla polityki państwa w zakresie zaawansowanego raka piersi. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia na zlecenie Fundacji Żyjmy Zdrowo. Warszawa 2017. Dostęp online: http://www.zyjmyzdrowo.org.pl/upl/press/files/Raport%20Rak%20Piersi_112017_WWW.pdf , data dostępu: 24.11.2020.

Iqbal 2014 Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. Mol Biol Int. 2014;2014:852748. DOI: 10.1155/2014/852748

IQWIG 2020 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A20-48] Talazoparib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostęp online pod adresem: https://www.iqwig.de/projekte/a20-48.html

Data ostatniego dostępu: 03.12.2021 r.

IQWIG 2020a Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Talazoparib (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A20-48. Dostęp online pod adresem: https://www.iqwig.de/projekte/a20-89.html

Data ostatniego dostępu: 03.12.2021 r.

Janni 2019 Janni W, Schneeweiss A, Müller V, et al. Update Breast Cancer 2019 Part 2 - Implementation of Novel Diagnostics and Therapeutics in Advanced Breast Cancer Patients in Clinical Practice. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019 Mar;79(3):268-280. DOI: 10.1055/a-0842-6661.

Jassem 2019 Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. Rak piersi. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2018, tom 4, nr 4. Aktualizacja: 14.02.2019 r.

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

Kaufman 2020 Kaufman PA, Toi M, Neven P, et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 2: Abemaciclib plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer After Endocrine Therapy. Oncologist. 2020 Feb;25(2):e243-e251. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0551.

Koo 2017 Koo MM, von Wagner C, Abel GA, et al. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. Cancer Epidemiol. 2017 Jun;48:140-146. DOI: 10.1016/j.canep.2017.04.010.

KRN 2021	Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp online pod adresem: http://onkologia.org.pl/ Data ostatniego dostępu: 25.11.2021 r.
Krzemieniecki 2019	Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A. Rak piersi w: Gałecki P. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna 2019.
Litton 2018	Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2018; 379:753-763. DOI: 10.1056/NEJMoa1802905
Litton 2020	Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival resultsfrom the EMBRACA trial. Ann Oncol. 2020 Aug 20;S0923-7534(20)42106-4. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098.
Mavaddat 2020	Mavaddat N, Antoniou AC, Mooij TM, et al. Risk-reducing salpingooophorectomy, natural menopause, and breast cancer risk: an international prospective cohort of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res. 2020; 22(1): 8.
Mosher 2013	Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. Breast J. 2013;19(3):285-92.
MPZ 2015	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski na rok 2015. Dostęp online: http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/, data dostępu: 24.11.2020.
MPZ 2018	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski na rok 2018. Dostępne online pod adresem: http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/#tab-2018
MZ 02/04/2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
MZ 2018	Ministerstwo Zdrowia. Program profilaktyki raka piersi (mammografia). Dostęp online pod adresem: https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-profilaktyki-raka-piersi-mammografia- Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.
MZ 2020	Ministerstwo Zdrowia. Narodowy Program do Zwalczania Chorób Nowotworowych. Dostęp online pod adresem: https://www.gov.pl/web/zdrowie
MZ 21/10/2020	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r.
NCCN 1.2022	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Breast Cancer. Wersja 1.2022 z dnia 24 listopada 2021 r. Dostęp online pod adresem: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.
NCPE 2020	National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Dostęp online pod adresem: http://www.ncpe.ie/drugs/talazoparib-talzenna/ Data ostatniego dostępu: 03.12.2021 r.
NFZ 2017	Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp online : https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/ Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

NFZ 2020 Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. Dostęp online pod adresem: https://statystyki.nfz.gov.pl/

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

NICE 2019 National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10366

Data ostatniego dostępu: 03.12.2021 r.

NICE 2021 National Institute for Health and Care Excellence. NICE Pathways. Managing advanced breast cancer. Dostępne online pod adresen: https://pathways.nice.org.uk/pathways/advanced-breast-cancer#path=view%3A/pathways/advanced-breast-cancer/managing-advanced-breast-cancer.xml&content=view-index

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

NIH 2017 National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. Dostęp online pod adresem: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

Nojszewska 2016 Nojszewska E. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Instytut Innowacyjna Gospodarka 2016. Dostępne online: http://ingos.pl/pl/wszystkie-publikacje

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

Pascual 2019 Pascual T, Gonzalez-Farre B, Teixido C, et al. Significant Clinical Activity of Olaparib in a Somatic BRCA1-Mutated Triple-Negative Breast Cancer With Brain Metastasis. Opublikowane w serwisie ascopubs.org/journal/po 7 czerwca 2019 r: DOI: 10.1200/PO.19.00012

PBAC 2019 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2019 PBAC Meeting. Talazoparib.

Dostępne online pod adresem: https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/talazoparib-psd-november-2019.pdf

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

Perry 2007 Perry S, Kowalski T, Chang Ch. Quality of life assessment in women with breast cancer: benefits, acceptability and utilization. Health and Quaity of Life Outcomes 2007, 5:24.

Pinhel 2012 Pinhel I, Hills M, Drury S, et al. ER and HER2 expression are positively correlated in HER2 non-overexpressing breast cancer. Breast Cancer Res. 2012 Mar 14;14(2):R46. DOI: 10.1186/bcr3145.

Robson 2017 Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. N Engl J Med. 2017; 377(6): 523–533.

Robson 2019 Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Annals of Oncology 30: 558–566, 2019. DOI:10.1093/annonc/mdz012

Roche 2011 Roche H, Vahdat LT. Treatment of metastatic breast cancer: second line and beyond. Annals of Oncology 22: 1000–1010, 2011. DOI:10.1093/annonc/mdq429

Sant 2009 Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Eur J Cancer. 2009 Apr;45(6):931-91. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.11.018.

Saraiva 2017 Saraiva DP, Guadalupe Cabral M, Jacinto A, Braga S. How many diseases is triple negative breast cancer: the protagonism of the immune microenvironment. ESMO Open. 2017 Sep 14;2(4):e000208.

Schmid 2018 Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018; 379(22): 2108–2121.

SEOM 2018 Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019 Jan;21(1):31-45. DOI: 10.1007/s12094-018-02010-w.

SMC 2021 Scottish Medicines Consortium. Medicines advice. Talazoparib (Talzenna). Dostępne online pod adresem: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5713/talazoparib-talzenna-non-sub-final-dec-2020docx-for-website.pdf

Data ostatniego dostępu: 03.12.2021 r.

Song 2020 Song Y, Barry WT, Seah DS., et al. Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2-associated breast cancers. Cancer. 2020 Jan 15; 126(2): 271–280. DOI: 10.1002/cncr.32540

Soria 2010 Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? Ann Oncol. 2010 Dec;21(12):2324-2332. DOI: 10.1093/annonc/mdq204.

Spak 2017 Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, et al. BI-RADS fifth edition: A summary of changes. Diagn Interv Imaging. 2017; 98(3): 179–190.

Stenger 2018 Stenger M. NCI Breast Cancer Working Group Report on Appropriate Endpoints for Clinical Trials in Metastatic Breast Cancer. Dostęp online pod adresem: https://asco-post.com/News/59320?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=The_ASCO_Post_TrendMD_0

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.

Takaoka 2018 Takaoka M, Miki Y. BRCA1 gene: function and defciency. Int J Clin Oncol (2018) 23:36–44.

Tan 2020 Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the breast. Histopathology 2020; 77: 181–185.

Willis 2015 Willis K, Lewis S, Ng F, Wilson L. The experience of living with metastatic breast cancer-a review of the literature. Health Care Women Int. 2015;36(5):514-42.

Wolff 2018 Wolff A, Hammond M, Allison K, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Arch Pathol Lab Med. 2018; 142(11): 1364–1382

Yang 2020 Yang H, Wang R, Zeng F, Zhao J, Peng S, Ma Y, Chen S, Ding S, Zhong L, Guo W, Wang W. Impact of molecular subtypes on metastatic behavior and overall survival in patients with metastatic breast cancer: A single-center study combined with a large cohort study based on the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Oncol Lett. 2020 Oct;20(4):87.

ZUS 2020 Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal statystyczny. Dostęp online pod adresem: https://psz.zus.pl/

Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.