



IGNORANTIA NOCET

Tukysa[®] (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Seagen B.V.

Warszawa, 03.02.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 03.02.2023 r. *Analiza problemu zdrowotnego* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.70.2022.KO.3. Pierwotnie analiza została zakończona 29 lipca 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.















Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Seagen B.V., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny – rak piersi.....	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogeneza.....	19
3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby	21
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	25
3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą	28
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	32
4.1. Wytyczne kliniczne.....	32
4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	52
4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	55
5. Interwencja – tukatynib	57
5.1. Rekomendacje finansowe	61
5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	61
5.1.2. Rekomendacje AOTMiT	72
6. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	72

6.1. Opis komparatorów	76
7. Efekty zdrowotne.....	88
8. Rodzaj i jakość dowodów	91
9. Kierunki analiz – PICOS	92
10. Załączniki	95
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	101
11. Spis tabel	102
13. Bibliografia.....	104

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-FU	5-fluorouracyl
ACR	ang. American College of Radiology – Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne
AJCC	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i> – Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BC	ang. <i>breast cancer</i> – rak piersi
BIRADS	ang. <i>Breast Imaging Reporting and Data System</i> – system raportujący oraz standaryzujący opis mammograficzny
BUN	ang. <i>blood urea nitrogen</i> – azot mocznikowy we krwi
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CAP	ang. <i>College of American Pathologists</i> – Amerykańskie Kolegium Patologów
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT	ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa
DOC	docetaksel
EANO	ang. <i>European Association of Neuro-Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Neuroonkologii
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ER	receptor estrogenowy
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
FSRT	ang. <i>Fractionated Stereotactic Radiotherapy</i> – frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> - wskaźnik filtracji kłębuszkowej
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
HER2	ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HT	hormonoterapia
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia zależna od stanu zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHC	immunohistochemiczny
ISH	ang. <i>in situ hybridization</i> – hybrydyzacja <i>in situ</i>
IWG	ang. <i>the International Working Group</i> – Międzynarodowa Grupa Robocza
KAP	kapecytabina
laBC	ang. <i>locally advanced breast cancer</i> – miejscowo zaawansowany rak piersi
LAP	lapatynib
MALT	ang. <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i> – tkanka limfatyczna błony śluzowej
mBC	ang. <i>metastatic breast cancer</i> – przerzutowy rak piersi
MMG	mammografia
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> - Narodowy Instytut Raka
NHS	ang. <i>National Health Service</i> - brytyjski system ochrony zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – nieokreślone
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – odsetek obiektywnych odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PACE	ang. <i>Patient and Clinician Engagement</i> – spotkanie Klinikistów oraz Chorych
PAK	paklitaksel
PAS	ang. <i>Patient Access Scheme</i> – program dostępu chorego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PER	pertuzumab
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PgR	receptor progesteronowy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne

Skrót	Rozwinięcie
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
SEER	ang. <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i> - autorytatywne źródło informacji na temat zachorowalności i przeżywalności na nowotwory w Stanach Zjednoczonych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SRC	ang. Stereotactic Radiosurgery – radiochirurgia stereotaktyczna
T-DM1	trastuzumab emtanzyna
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> – inhibitor kinazy tyrozynowej
TRA	trastuzumab
T-DXd	trastuzumab derukstekan
TTP	ang. <i>time to progression</i> – czas do wystąpienia progresji choroby
TUK	tukatynib
USG	ultrasonografia
WBRT	ang. <i>Whole Brain Radiation Therapy</i> - radioterapia całego mózgu
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)
VIN	winorelbina
YLD	ang. <i>Years Lived with Disability</i> – liczba lat z niepełnosprawnością
YLL	ang. <i>Years of Life Lost</i> – utracona liczba lat życia

Streszczenie

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Tukysa® (TUK, tukatynib) stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS:

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

POPULACJA

Tukatynib zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)* jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości.

Lek Tukysa® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego: leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)*. Refundacja w ramach *Programu lekowego* umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Tukysa® zgodnie z zapisami programu lekowego obejmuje trzecią lub czwartą linię leczenia przerzutowego raka piersi, a drugą tylko w przypadku, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca anty-HER2. Podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej leczenia 2 liniami anty-HER2.

Rak piersi (ICD-10: C50; nowotwór złośliwy sutka) jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem i główną przyczyną zgonów z powodu raka wśród kobiet na całym świecie. Stadium nowotworu w momencie rozpoznania wpływa na wyniki leczenia chorych. Stadia I-III reprezentują wczesną postać raka piersi, zlokalizowaną w ich obrębie/okolicy. W chorobie przerzutowej (stadium IV) komórki nowotworowe przemieszczają się przez układ krwionośny lub limfatyczny i tworzą nowe guzy przerzutowe w innych częściach ciała. Około 75% przypadków przerzutowego raka piersi powstaje w konsekwencji progresji do choroby odległej wczesnej postaci raka piersi.

Wyniki kliniczne u chorych z przerzutowym rakiem piersi zależą od biologii guza, rozległości i lokalizacji przerzutów. Do najczęstszych miejsc przerzutów należą kości, mózg, wątroba i płuca. Objawy mogą się różnić w zależności od miejsca nowej lokalizacji nowotworu.

Przyczyna większości zachorowań na raka piersi jest nieznana. Podłoże genetyczne raka piersi dotyczy około 5-10% przypadków chorych. Obecność mutacji w genach supresorowych o wysokiej penetracji: BRCA1 i BRCA2 stanowi cechę predysponującą do choroby. Odsetek chorych, będących nosicielami tej mutacji w populacji chorych na raka piersi wynosi 3–5%, ale jednocześnie jest związany z ponad 10-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania.

Według dostępnych dowodów naukowych prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do mózgu jest 2 do 4 razy większe u chorych z HER2+ niż HER2- rakiem piersi.

Rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (18 529 zachorowań w 2017 r.). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 53/100 000. Liczba zachorowań wśród mężczyzn oscyluje w granicy 140 przypadków rocznie. Rak piersi jest drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (6 670 zgonów w 2017 r.) w Polsce. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosi 15/100 000. Zachorowalność na nowotwór piersi wzrasta z roku na rok.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Chorzy z HER2-dodatnim BC stanowią niewielką, ale ważną podgrupę chorych na raka piersi, u których nowotwór jest biologicznie agresywny, choroba może postępować nawet po leczeniu i wiąże się z częstymi przerzutami do mózgu, a rokowanie jest złe.

Pomimo ostatnich postępów w leczeniu, mBC HER2+ jest nadal nieuleczalny, a niezaspokojona potrzeba w tym zakresie pozostaje duża, gdyż mniej niż połowa chorych przeżywa 5 lat od rozpoznania. Niezależnie od leczenia, przeżycie po wystąpieniu przerzutów do mózgu u chorych na HER2+ mBC jest niewielkie i krótsze niż w przypadku innych miejsc przerzutów, z 1-rocznym przeżyciem na poziomie 50% i 3-letnim przeżyciem 16%. Zgony wśród chorych na HER2+ mBC z przerzutami do mózgu są najczęściej (61% do 70%) spowodowane progresją przerzutów do mózgu.

Zdolność do uzyskania i utrzymania istotnej odpowiedzi na leczenie ukierunkowane na HER2 zmniejsza się wraz z postępem choroby. W związku z tym większość chorych przechodzi przez wiele linii leczenia systemowego (w tym ponowne leczenie trastuzumabem w połączeniu z innymi terapiami) w celu paliatywnego leczenia HER2+ mBC. Obecnie stosowane terapie u chorych, które otrzymały dwa wcześniejsze schematy leczenia ukierunkowane na HER2, wiążą się ze znaczną toksycznością. Istnieje zapotrzebowanie na terapię zapewniającą lepszą tolerancję.

W randomizowanym badaniu II fazy (*HER2CLIMB*) wykazano istotną poprawę w zakresie PFS i OS. Wyniki badania wykazały większą poprawę PFS w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi dla przerzutów mózgowych w HER2 dodatnim raku piersi, kombinacja tukatynibu z kapecytabiną oraz trastuzumabem staje się preferowaną opcją terapeutyczną.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">INTERWENCJA</p>	<p>Tukatynib jest odwracalnym, silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej HER2. Zalecana dawka to 300 mg tukatynibu (dwie 150 mg tabletki) przyjmowane w sposób ciągły dwa razy na dobę w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Leczenie produktem leczniczym Tukysa® należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</p> <p>Zarówno najnowsze wytyczne europejskie <i>ESMO 2021</i>, jak i amerykańskie <i>NCCN 2022</i> wskazują terapię skojarzeniem tukatynibu, kapecytabiny i trastuzumabu jako jedną z preferowanych opcji terapeutycznych w 3. linii leczenia HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi, bądź w dalszych liniach, jeśli nie został wykorzystany w 3. linii. Dodatkowo <i>NCCN 2021</i> rekomenduje stosowanie schematu TUK+KAP+TRA w przypadku, jeśli chory był uprzednio leczony ≥ 1 schematem anty-HER2, a zostały u niego wykryte przerzuty mózgowie. Przerzuty do mózgu implikują zastosowanie ww. schematu lub trastuzumabu derukstekanu w II linii leczenia raka piersi według <i>ESMO 2021</i>.</p> <p>W rekomendacjach <i>G-BA 2021</i>, <i>CADTH 2020</i>, <i>SMC 2021</i> oraz <i>HAS 2021</i> eksperci uznali, że tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną stanowi postęp terapeutyczny ze względu na korzyści w zakresie skuteczności odnotowane w kluczowym badaniu (<i>HER2CLIMB</i>).</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">KOMPARATOR</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.</p> <p>Jako technologię alternatywną dla skojarzenia tukatynibu z kapecytabiną i trastuzumabem w rozpatrywanym wskazaniu tj. w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w drugiej i kolejnych liniach leczenia wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skojarzenie lapatynib + kapecytabina; • trastuzumab emtanzyny. • chemioterapia (kapecytabina; winorelbina). <p>Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT</i>.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>W ramach <i>Analizy klinicznej</i> dla leku Tukysa® (tukatynib), stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, raportowane będą m. in. następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m. in. zdarzenia niepożądane). <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">METODYKA</p>	<p>Randomizowane badania kontrolowane oraz przeglądy systematyczne (w tym metaanalizy) porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać Analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Tukysa® (TUK, tukatynib) stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2-dodatniego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anti-HER2 jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS:

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
-

-
- proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny – rak piersi

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)* Tukysa® tukatynib jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2 [ChPL Tukysa®].

Lek Tukysa® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego B.9.FM Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C 50)*. Refundacja w ramach *Programu lekowego* umożliwia systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego* obejmują m.in.:

- potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi:
 - a) uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub
 - b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
- udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikację genu HER2 (wynik /+ w badaniu ISH).

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową (rak piersi).

3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak piersi (ICD-10¹: C50; nowotwór złośliwy sutka) jest zmianą złośliwą gruczołów sutkowych, zlokalizowaną w jej przewodach lub zrazikach oraz powstałą z tkanki nabłonkowej. Jest najczęściej – zaraz po nowotworze płuc – diagnozowaną zmianą typu złośliwego wśród kobiet oraz przyczyną 100-140 zachorowań rocznie wśród mężczyzn w Polsce [PTOK 2020, Szczeklik 2020].

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet. Szacuje się, że każdego roku na całym świecie rozpoznaje się 2,3 miliona nowych przypadków nowotworu piersi [Łukasiewicz 2021].

HER 2-dodatni przerzutowy rak piersi (HER2+ mBC) jest biologicznie agresywną postacią raka piersi (BC), w przypadku którego istnieje duże ryzyko progresji. HER2+ mBC często wiąże się z przerzutami do mózgu, pozostaje trudny do leczenia i wiąże się ze złym rokowaniem oraz znacznym obciążeniem ekonomicznym [Ignatov 2018, Gabos 2006, Xie 2019].

Status HER2+ wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przerzutów do mózgu w trakcie trwania choroby w porównaniu z HER2-ujemnym rakiem piersi [Musolino 2011]. Według dostępnych dowodów naukowych prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do mózgu jest 2 do 4 razy większe u chorych z HER2+ BC niż u chorych z chorobą HER2- [Wu 2017, Press 2017, Gabos 2006].

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację nowotworów piersi wg WHO.

Tabela 1.
Klasyfikacja nowotworów piersi wg WHO

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
Łagodne zmiany proliferacyjne i prekursorowe	<ul style="list-style-type: none"> • zwykła hiperplazja przewodowa; • zmiany walcowatokomórkowe (z włączeniem płaskiej atypii nabłonkowej); • atypowa hiperplazja przewodowa
Gruczolistość i łagodne zmiany stwardniające	<ul style="list-style-type: none"> • gruczolistość stwardniająca; • gruczolistość apokrynowa; • blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca; • mikrogruczolowa
Gruczolaki	<ul style="list-style-type: none"> • gruczolak cewkowy; • gruczolak mleczny;

¹ Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
	<ul style="list-style-type: none"> gruczolak przewodowy.
Guzy nabłonkowo-mięśniowo-nabłonkowe	<ul style="list-style-type: none"> gruczolak wielopostaciowy; <i>Adenomyoepithelioma</i> NOS²; <i>Adenomyoepithelioma</i> z rakiem; Rak nabłonkowo-mięśniowonabłonkowy
Zmiany brodawkowe	<ul style="list-style-type: none"> brodawczak wewnątrzprzewodowy; rak przewodowy <i>in situ</i>, brodawkowy; otorebkowany rak brodawkowy; otorebkowany rak brodawkowy z naciekaniem; lity rak brodawkowy <i>in situ</i>; lity rak brodawkowy z naciekaniem wewnątrzprzewodowy rak gruczołowy brodawkowy z naciekaniem;
Nienaciekające neoplazje zrazikowe	<ul style="list-style-type: none"> atypowa hiperplazja zrazikowa; rak zrazikowy <i>in situ</i> NOS <ul style="list-style-type: none"> - klasyczny rak zrazikowy <i>in situ</i> (typ A i B); - <i>florid lobular carcinoma in situ</i>; - rak zrazikowy <i>in situ</i>, pleomorficzny
Rak przewodowy <i>in situ</i> (DCIS)	<ul style="list-style-type: none"> rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS <ul style="list-style-type: none"> - DCIS (przeinwazyjny przewodowy rak piersi z niskim stopniem jądrowym); - DCIS ze średnim stopniem jądrowym - DCIS z wysokim stopniem jądrowym
Naciekający rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> rak naciekający przewodu NOS; rak onkocytny; rak bogatołuszczowy; rak bogatoglikogenowy; rak łojowy; rak zrazikowy NOS; gruczolakorak śluzowy; torbielakogruczolakorak śluzowy NOS; rak mikrobrodawkowy naciekający piersi; gruczolakorak apokrynowy; rak metaplastyczny NOS.
Nowotwory rzadkie oraz typu gruczołu ślinowego	<ul style="list-style-type: none"> <i>Acinar cel carcinoma</i>; <i>Adenoid cystic carcinoma</i>; Klasyczny <i>adenoid cystic carcinoma</i>; Lito-bazaloidny <i>adenoid cystic carcinoma</i>; <i>Adenoid cystic carcinoma</i> z transformacją <i>high-grade</i>; Rak wydzielniczy; Rak mukoepidermalny; Gruczolakorak polimorficzny (złośliwy <i>tumor mixtus</i>); Rak wysokokomórkowy z odwróconą polaryzacją.
Nowotwory neuroendokryne	<ul style="list-style-type: none"> Nowotwór neuroendokryny NOS; Nowotwór neuroendokryny, stopień 1; Nowotwór neuroendokryny, stopień 2; Rak neuroendokryny NOS; Rak neuroendokryny, drobnokomórkowy; Rak neuroendokryny, wielkomórkowy.

² nieokreślony

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
Nowotwory włókniastonabłonkowe i błędniaki (<i>hamartoma</i>) piersi	<ul style="list-style-type: none"> • Błędniak (<i>hamartoma</i>); • Gruczolakowłókniak NOS; • Guz liściasty NOS; • <i>Periductal stromal tumor</i>; • Guz liściasty łagodny; • Guz liściasty graniczny; • Guz liściasty złośliwy
Nowotwory brodawki piersiowej	<ul style="list-style-type: none"> • Syringoma NOS; • Gruczolak brodawki piersiowej; • Choroba Pageta.
Nowotwory mezenchymalne piersi	<ul style="list-style-type: none"> • Nowotwory naczyniowe; • Nowotwory fibroblastyczne i miofibroblastyczne; • Nowotwory osłonek nerwów obwodowych; • Nowotwory mięśni gładkich; • Nowotwory komórek tłuszczowych; • Inne nowotwory mezenchymalne i stany nowotworopodobne
Nowotwory hematolimfoidalne piersi	<ul style="list-style-type: none"> • MALT <i>lymphoma</i>; • <i>Follicular lymphoma</i> NOS; • <i>Diffuse large B-cell lymphoma</i> NOS; • <i>Burkitt lymphoma</i> NOS/<i>Acute leukemia, Burkitt type</i>; • <i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i>.
Nowotwory piersi u mężczyzn	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gynecomastia</i>; • <i>Florid gynecomastia</i>; • <i>Fibrous gynecomastia</i>; • Rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS; • Rak przewodowy <i>in situ</i>; • Rak zrazikowy <i>in situ</i>; • Choroba Pageta brodawki piersiowej; • Naciekający rak przewodowy NOS.

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTOK 2020

Ze względu na stopień zaawansowania choroby rak piersi może występować w stadiach I-IV. Stadia I-III reprezentują wczesną chorobę, w których nowotwór w widoczny sposób pozostaje zlokalizowany w piersi (stadium I), rozprzestrzenił się do węzłów chłonnych (stadium II) lub rozprzestrzenił się na skórę, ścianę klatki piersiowej lub wielu węzłów chłonnych w/obok piersi (stadium III). W chorobie przerzutowej (stadium IV) komórki nowotworowe przemieszczają się przez układ krwionośny lub limfatyczny i tworzą nowe guzy (guzy przerzutowe) w innych częściach ciała. Przerzutowe komórki nowotworowe mają cechy podobne do guza pierwotnego i są niepodobne do komórek w miejscu, w którym znajduje się guz przerzutowy [NCI 2022]. Przerzutowy rak piersi może być rozpoznawany *de novo* lub wynikać z progresji wczesnej postaci raka piersi. Około 75% przypadków mBC wynika z progresji wczesnego BC do choroby odległej [Mariotto 2017]. W przeciwieństwie do wczesnego stadium BC, które charakteryzuje się dużym prawdopodobieństwem wyleczenia, terapia stadium z przerzutami koncentruje się na łagodzeniu objawów choroby [McClelland 2015].

Ze względu na wyraźne różnice w biologicznych cechach nowotworów piersi można je dodatkowo uporządkować według stopnia złośliwości histologicznej (ang. *grade*). Zarówno Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (AJCC, ang. *American Joint Committee on Cancer*), jak i WHO rekomendują ocenę złośliwości wyłącznie na podstawie klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade*, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Ocena stopnia histologicznej złośliwości na podstawie klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade [Bloom-Richardson-Scarffa w modyfikacji Elstona i Ellisa]*

	Cecha ³	Wynik
Formowanie cewek i gruczołów	> 75%	1
	10–75%	2
	< 10%	3
Pleomorfizm jądrowy (stopień atypii jąder)	Małe, regularne, jednorodne	1
	Umiarkowanie powiększone i niejednorodne	2
	Wyraźnie pleomorficzne	3
Liczba figur podziału komórek raka	Zależy od wielkości pola widzenia mikroskopu	Od 1 do 3
Ostateczna ocena stopnia złośliwości obejmująca zsumowanie powyższych wyników ⁴	Stopień 1 (Grade 1)	3-5
	Stopień 2 (Grade 2)	6-7
	Stopień 3 (Grade 3)	8-9

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTOK 2020

Punktacja i stopień histologiczny są wykorzystywane do określenia zasadności wdrożenia radioterapii po operacji. Nowotwór o wysokim stopniu zaawansowania (stopień III) jest postrzegany jako większe ryzyko nawrotu, które może być zredukowane przy zastosowaniu radioterapii. Stopień nie jest tak często używany do określania potrzeby leczenia farmakologicznego, takiego jak chemioterapia i hormonoterapia. Wyjątek stanowią młode chore z rakiem potrójnie ujemnym, u których nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych. Dla tych chorych, posiadanie guza o wysokim stopniu zaawansowania sugeruje, że mogą rozważyć chemioterapię jako część ich leczenia [NSBC 2021].

W ocenie stopnia histologicznej złośliwości według *Nottingham Histologic Grade* należy podać indeks mitotyczny na podstawie barwienia hematoksyliną i eozyną. Dodatkowo w ramach

³ Każda cecha jest oceniana w skali od 1 do 3, gdzie 1 jest najbliższa normie, a 3 jest najbardziej nieprawidłowa. Minimalny możliwy wynik to 3 a maksymalny to 9.

⁴ Nowotwory o 1 stopniu złośliwości są mniej agresywne, a także częściej ER+ - im wyższy stopień tym większy stopień agresji. Nowotwory w 3. stopniu złośliwości częściej bywają „potrójnie negatywne” lub negatywne dla receptorów hormonalnych.

badania patomorfologicznego należy ocenić ekspresję ER (receptory estrogenowe), a w przypadku naciekającego raka piersi — także PgR (receptor progesteronowy), status HER2 i Ki67. Nowotwory bez ekspresji ER i PgR klasyfikuje się jako niepodatne na hormonoterapię (HT), natomiast ich ekspresja wiąże się z wrażliwością na HT, mniejszą wrażliwością na chemioterapię i lepszym rokowaniem. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 jest wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2 [PTOK 2020].

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się 5 biologicznych (immunohistochemicznych) podtypów raka piersi:

- luminalny A (stwierdza się w nim obecność receptorów hormonalnych – estrogenowych ER oraz progesteronowych PgR);
- luminalny B (stwierdza się w nim obecność receptora naskórkowego czynnika wzrostu HER2, przy jednoczesnej obecności receptorów hormonalnych);
- HER2+ Nieluminalny (brak receptorów hormonalnych, obecny receptor HER2);
- bazalny („potrójnie ujemny” – brak receptorów);
- „typu normalnej piersi” [PTOK 2020].

Podtyp immunohistochemiczny raka piersi stanowi jeden z kluczowych czynników o znaczeniu rokowniczym. Jego określenie stanowi uzupełnienie pełnego raportu patomorfologicznego, pozwala zdecydować o dalszej diagnostyce naciekających nowotworów piersi, a także leczeniu [PTOK 2020, Szczeklik 2020]. Praktyka kliniczna zastępuje ww. podtypy biologiczne ich surogatami, opartymi na rutynowo ocenianych kryteriach patomorfologicznych, które zostały przedstawione w tabeli 3 [PTOK 2020]. W praktyce klinicznej kluczową kwestią jest rozróżnienie chorych, którzy odniosą lub nie odniosą korzyści z poszczególnych terapii. Dzięki zastosowaniu badań molekularnych można uniknąć adiuwantowej chemioterapii u większej liczby chorych. W związku z tym surogaty są wykorzystywane jako narzędzie do stratyfikacji ryzyka i ukierunkowania terapii adiuwantowej [Łukasiewicz 2021].

Tabela 3.
Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie surogatów immunohistochemicznych

Cecha	Luminalne raki piersi			Nieluminalne raki piersi	
	Luminalny A	Luminalny B		Rak HER2+	Rak trójujemny
		HER2-	HER2+		
ER	+	+	+	-	-

Cecha	Luminalne raki piersi			Nieluminalne raki piersi	
PgR	+	każdy/<20%	każdy	-	-
HER2	-	-	+	+	-
Ki67	<mediany dla ośrodka	≥mediany dla ośrodka/każdy	każdy	każdy	każdy

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTOK 2020

Chociaż nie ma uniwersalnej definicji przerzutów do mózgu, wytyczne amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) klasyfikują przerzuty do mózgu jako stabilne lub aktywne. Stabilne przerzuty do mózgu obejmują te przypadki, w których chorzy otrzymali leczenie w kierunku przerzutów do mózgu oraz nie wystąpiła u nich progresja. Do aktywnych przerzutów do mózgu zalicza się te wcześniej leczone, w przypadku których wystąpiła progresja, a także nowo rozpoznane zmiany [U.S. DHHS 2019; Kim 2017; Lin 2017]. Wśród chorych na mBC u 30-50% w przebiegu choroby najprawdopodobniej wystąpią przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego [Pasquier 2020]. Biorąc pod uwagę brak badań przesiewowych w praktyce klinicznej, szacuje się, że u 20% do 40% chorych przerzuty do mózgu są bezobjawowe. Dlatego też najczęściej pozostają niewykryte i nieleczone [Gao 2020; Pasquier 2020; Maurer 2018]. Nawet jeśli podawane jest leczenie systemowe, bezobjawowe przerzuty do mózgu pozostają zasadniczo nieleczone, ponieważ większość terapii ma ograniczoną zdolność do przenikania przez barierę krew-mózg, pozostawiając tych chorych podatnych na progresję w OUN [Lin 2004].

3.3. Etiologia i patogeneza

Przyczyna większości zachorowań na raka piersi jest nieznana. Podłoże genetyczne raka piersi dotyczy około 5-10% przypadków chorych. Obecność mutacji w genach supresorowych o wysokiej penetracji: BRCA1 i BRCA2 stanowi cechę predysponującą do choroby. Odsetek chorych, będących nosicielami tej mutacji w populacji chorych na raka piersi wynosi 3–5%, ale jednocześnie jest związany z ponad 10-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania [PTOK 2020].

Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi [Maurer 2018, PTOK 2020, Szczelik 2020]

Ogólne czynniki ryzyka	Czynniki ryzyka wystąpienia przerzutów do mózgu
<ul style="list-style-type: none"> • starszy wiek (szczyt zachorowań w grupie wiekowej 50-70 lat); • nosicielstwo mutacji niektórych genów (np. BRCA1, BRCA2); • występowanie raka piersi w rodzinie (szczególnie w młodszym wieku; im bliższy stopień pokrewieństwa, tym wyższe ryzyko); • wcześniej występująca menstruacja; • późno występująca menopauza; • późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, brak potomstwa lub późne macierzyństwo; • długotrwała hormonalna terapia zastępcza; • długotrwała antykoncepcja hormonalna (w niewielkim stopniu); • nadwaga i otyłość; • częsta ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego; • niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi (atypowa hiperplazja, przedinwazyjny rak zrazikowy piersi); • dieta bogata w tłuszcze zwierzęce, alkohol 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek \leq 40 lat; • wielkość guza \geq 2 cm • zajęcie węzłów chłonnych; • opóźnione (\geq 6 miesięcy od diagnozy) leczenie lub brak leczenia adjuwantowego

Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować za pomocą różnych metod, w tym najbardziej znana jest skala Gaila. Uwzględnia ona następujące czynniki: wiek pierwszej miesiączki, liczbę wykonanych biopsji i obecność nietypowych hiperplazji w materiale, wiek pierwszego żywego porodu czy zachorowanie na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia. Metoda ta jest pomocna w kwalifikacji kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi do działań zapobiegawczych [PTOK 2020].

O ile płeć, wiek, rasa, mutacje genetyczne, obciążenie rodzinne czy gęstość tkanki zaliczane są do czynników niezależnych od chorego, istnieją składowe, na których ekspozycję lub jej brak można wpłynąć – są to czynniki modyfikowalne, do których zaliczamy:

- hormonalna terapia zastępcza;
- aktywność fizyczna;
- nadwaga;
- alkohol/wyroby tytoniowe;
- niewystarczająca podaż witamin;
- nadmierna ekspozycja na sztuczne światło (solarium);
- spożycie żywności przetworzonej;

- ekspozycja na środki chemiczne;
- inne leki [Łukasiewicz 2021].

Niekontrolowana ekspresja receptorów dla odgrywających kluczową rolę w kwestii różnicowania się komórek czynników wzrostu czy ich ścieżek przekazywania sygnałów jest bezpośrednią przyczyną wzrostu nowotworu. Jednym z receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu jest protoonkogen HER2 – jego amplifikację obserwuje się u 10-40% chorujących na nowotwór piersi. Podczas gdy w normalnych warunkach kontroluje on wzrost i różnicowanie się komórek, jego nadekspresja czy amplifikacja prowadzi do 10-100-krotnego wzrostu liczby monomerów na powierzchni komórki [Karasińska 2003].

Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) jest receptorem kinazy tyrozynowej, który pośredniczy we wzroście, różnicowaniu i przeżyciu komórek. Guzy wykazujące nadekspresję receptora HER2 określa się mianem HER2+. BC HER2+ występuje często u kobiet w wieku reprodukcyjnym, przy czym większość chorych jest w wieku poniżej 65 lat [Howlader 2014, Killelea 2016].

Według dostępnych dowodów naukowych prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do mózgu jest 2 do 4 razy większe u chorych z HER2+ BC niż u chorych z HER2- [Wu 2017; Press 2017; Gabos 2006]. Może to wynikać z kilku czynników. Tropizm rozwoju przerzutów do mózgu jest regulowany obecnością receptora HER2 w rozwoju raka piersi [Seoane 2014]. Mechanizm biologiczny leżący u podstaw tego zjawiska nie jest w pełni poznany, ale może wynikać z obecności neurotrofyny-3 (NT-3), białka, które może promować wzrost komórek mBC w mózgu za pośrednictwem HER2 [Louie 2013]. Ponadto wraz z pojawieniem się leków ukierunkowanych na HER2 wydłużeniu uległo całkowite przeżycie chorych na HER2+ BC, dając więcej czasu na progresję choroby do mózgu. Dodatkowo duże cząsteczki, takie jak przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na HER2, mają ograniczoną zdolność do przenikania przez barierę krew-mózg i dlatego wykazują zmienne poziomy aktywności w mózgu [Lin 2004].

3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby

Badania palpacyjne oraz mammografia w ramach badań przesiewowych są w stanie wstępnie odpowiedzieć na pytania, dotyczące podejrzeń związanych z nieprawidłowościami zmiany skórnej lub obecnego w piersi guzka [Szczeklik 2020]. Standard rozpoznania raka piersi stanowi natomiast diagnostyka patomorfologiczna, która pozwala określić stopień

zaawansowania nowotworu, ryzyko zmian nawrotowych oraz wybrać najskuteczniejszą opcję leczenia systemowego. Niekwestionowanym warunkiem do rozpoczęcia leczenia jest mikroskopowe rozpoznanie zmiany nowotworowej. Materiał do takiego badania należy uzyskać przy zastosowaniu biopsji gruboigłowej (jeśli rozpoczyna się od wstępnego leczenia systemowego) lub aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej (tylko, jeśli leczenie rozpoczyna się od zabiegu). W przypadku planowanego leczenia systemowego należy zawsze ocenić stan ER, PgR, HER2 i Ki67 [PTOK 2020].

Wstępne rozpoznanie raka piersi powinno być oparte na badaniach: podmiotowym i przedmiotowym, badaniach laboratoryjnych, badaniach obrazowych piersi i badaniu rentgenowskim klatki piersiowej, a w stopniu II i III zaawansowania BC, powinno być uzupełnione o tomografię komputerową klatki piersiowej, badanie kości, jamy brzusznej i miednicy [PTOK 2020].

W celu określenia zaawansowania choroby oraz stanu narządów przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania pomocnicze, do których należy obrazowanie oraz diagnostyka laboratoryjna [Szczeklik 2020]:

- **Mammografia (MMG)** – jest podstawowym badaniem przesiewowym i metodą diagnostyki obrazowej raka piersi. Czulość badania w wykrywaniu nowotworów piersi szacuje się na poziomie 85%, jednakże ich część nie zostanie wykryta w obrazie mammograficznym z powodów takich jak: zbyt duża gęstość tkanki gruczołowej (szczególnie młode kobiety), błędy techniczne (nieprawidłowe ułożenie piersi), błędy percepcyjne (przeoczenie zmiany) lub błędy interpretacyjne [PTOK 2020].
- **Ultrasonografia (USG)** – stanowi uzupełnienie mammografii, w szczególności u młodych kobiet, dla których charakterystyczna jest duża gęstość tkanki gruczołowej, utrudniająca ocenę mammograficzną [Szczeklik 2020]. Badanie USG jest bezpieczne dla kobiet w ciąży. Jego czulość i swoistość zwiększają opcja dopplerowska i dożylnie środki kontrastowe. Wadą tej metody jest bardzo duży wpływ techniki i doświadczenia osoby badającej, dlatego powinna być wykonywana przez wykwalifikowany i fachowy personel. Wraz z mammografią, USG stanowi podstawę rozpoznania oraz oceny stopnia zaawansowania raka piersi [PTOK 2020].
- **Rezonans magnetyczny (MRI)** – stosowany w szczególności wśród kobiet należących do grup dużego i bardzo dużego ryzyka (np. z mutacją w genach BRCA1 i BRCA2) oraz kobiet, u których w przeszłości wykonany był zabieg plastyczny piersi. Badanie MRI umożliwia dokładne zobrazowanie morfologii piersi, w tym zaburzeń ich

architektury oraz wykrycie małych guzków Diagnostyka rezonansowa jest narażona na wyniki fałszywie dodatnie – ryzyko ich wystąpienia jest zredukowane poprzez dodatkową analizę cech morfologicznych i kontrastu oraz wykonywanie badania co najmniej 4 tygodnie po zaprzestaniu przyjmowania hormonalnej terapii zastępczej, a w przypadku kobiet przed menopauzą między 6 a 13 dniem cyklu [PTOK 2020];

- **Badania patomorfologiczne** – wykonywane w celu klasyfikacji histologicznej zmiany nowotworowej;
- **Badania molekularne** – w celu klasyfikacji biologicznej zmiany nowotworowej [Szczeklik 2020];
- **Konsultacja genetyczna** - u chorych obciążonych wywiadem rodzinnym;
- **Badania laboratoryjne** – morfologia krwi z rozmazem oraz badania biochemiczne, określające wydolność wątroby i nerek (enzymy wątrobowe, stężenie wapnia i fosfatazy alkalicznej) [PTOK 2020].

W opisie każdego badania obrazowego piersi (MMG, USG i MRI) powinna znaleźć się:

- informacja o budowie piersi (stosunek ilości tkanki tłuszczowej do tkanki włóknisto-gruczołowej:);
- określenie zmiany w piersi w kategorii BIRADS (ang. *Breast Imaging Reporting and Data System*), opracowanym przez Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (ACR, ang. *American College of Radiology*), który stanowi standard wszystkich opisów MMG, ale także USG oraz MRI;
- informacja o wzmocnieniu kontrastowym tkanki gruczołowej podścieliska w badaniu MRI [PTOK 2020].

Tabela 5.
Kategorie końcowych wniosków według systemu BIRADS [PTOK 2020]

Kategoria	Opis	Uwagi
0	Ocena niekompletna	Należy wykonać dodatkowe badania obrazowe;
1	Prawidłowy obraz piersi	0% prawdopodobieństwa, że zmiana jest złośliwa;
2	Zmiana łagodna	0% prawdopodobieństwa, że zmiana jest złośliwa;
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.

4	Zmiana podejrzana	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa zawiera się w granicach 2–95%. Zaleca się weryfikację mikroskopową. 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 wspomaganą 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 MRI.

Ekspresję HER2 metodą IHC określa się wyłącznie w materiale tkankowym uzyskanym za pomocą biopsji gruboigłowej lub w wyciętym fragmencie guza (rozpoznanie na podstawie badania cytologicznego nie jest wiarygodne, ponieważ niezbędne jest zachowanie w materiale błon komórkowych). Według zaleceń *American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP)* z 2018 roku w ocenie HER2 przy użyciu IHC stosuje się 4-stopniową skalę, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO

Wynik	Interpretacja (stan receptora HER2)
0	Wynik ujemny
1+	
2+	Wynik niejednoznaczny – wymagane jest dalsze postępowanie diagnostyczne (ocena metodą hybrydyzacji <i>in situ</i> z tego samego materiału bądź z innego materiału z badanego nowotworu lub ponowna ocena immunohistochemiczna)
3+	Wynik dodatni

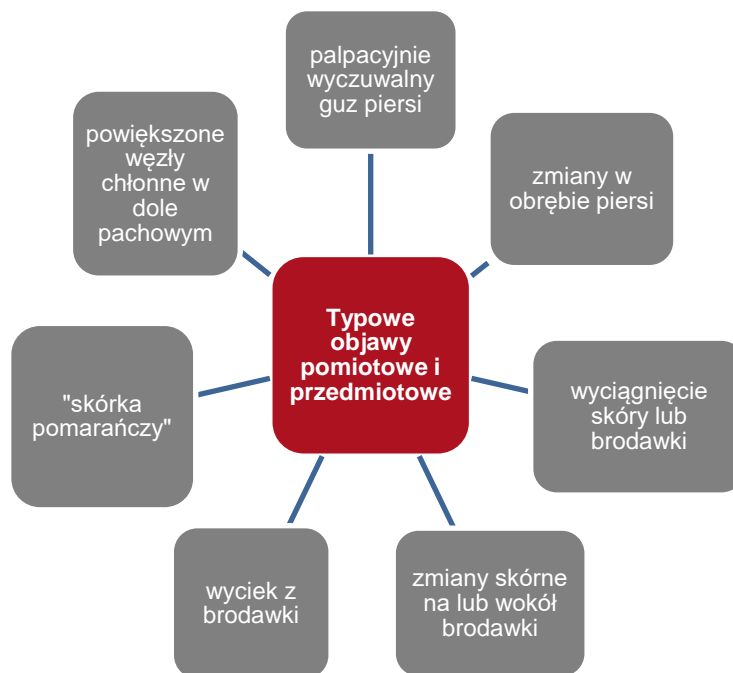
Źródło: opracowanie własne na podstawie *PTOK 2020*

Postęp choroby, jest ściśle uzależniony od wdrożonego leczenia. Dodatkowe rekomendacje zwracają uwagę na regularną aktywność fizyczną, utrzymywanie wskaźnika masy ciała w przedziale 20-25, ograniczenie spożycia alkoholu oraz palenia papierosów [PTOK 2020].

Rozpoznanie przerzutów do mózgu jest zwykle stawiane na podstawie badania neurologicznego w połączeniu z obrazowaniem rezonansu magnetycznego (MRI) lub tomografii komputerowej (CT) mózgu. Badania przesiewowe w kierunku przerzutów do mózgu nie są zalecane w praktyce klinicznej u chorych bezobjawowych, niezależnie od podtypu BC,

ale istnieje niski próg oceny pacjentów w kierunku przerzutów do mózgu z objawami [NCCN 2020, ESMO 2021].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie



Rysunek 1. Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe raka piersi [Szczeklik 2020]

Brak podjęcia leczenia w przebiegu nowotworu piersi prowadzi do zgonu. Cechy biologiczne raka piersi będą decydowały o tempie jego wzrostu, o rozległości, a także o intensywności zniszczeń, jakie dotkną tkanki. Wraz z dłuższym życiem chorego prawdopodobnym będzie pojawianie się odległych przerzutów, a zakażenia czy krwawienia będą wiązały się z prawdopodobieństwem nagłego zgonu [Szczeklik 2020]. Przerzutowy rak piersi pozostaje zazwyczaj nieuleczalny, a mediana przeżycia chorych wynosi około 2–3 lata, chociaż zależy to od czynników rokowniczych [Lobbezoo 2015].

Kluczowe czynniki, wpływające na dalsze rokowanie to:

- wielkość guza;
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka;

- ilość węzłów chłonnych, jaka zajęta jest przerzutami;
- stan ER i PgR (wystąpienie ich ekspresji łączy się z lepszym rokowaniem a zarazem większą wrażliwością na hormonoterapię);
- obecność nacieków w sąsiedztwie guza (naciekanie przez nowotwór sąsiadujących naczyń limfatycznych, czy żylnych jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, jednakże w kontekście przebiegu choroby korzystniejszymi typami będą raki: cewkowy, sitowaty, śluzowy);
- stan HER2 (ekspresja HER2 stanowiła niekorzystny czynnik rokowniczy, jednakże od wprowadzenia opcji leczenia w tym wskazaniu jej obecność ma podobne znaczenie w przewidywaniu przebiegu choroby, jak jej brak);
- wskaźnik proliferacji Ki67;
- podtyp biologiczny [PTOK 2020].

Wskaźnik 5-letniego przeżycia dla BC jest stosunkowo wysoki, jednak drastycznie spada w zależności od stadium w momencie rozpoznania. W przeszłości HER2+ BC wiązał się ze złym rokowaniem w porównaniu z HER2- BC, ale wraz z rozwojem terapii ukierunkowanej na HER2, wskaźniki przeżycia dla HER2+ BC uległy poprawie [NCI 2022; Brezden-Masley 2021].

Kluczowy wpływ na rokowanie ma wczesne wykrycie raka piersi oraz określenie jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w okresie 5 lat po zakończeniu leczenia. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania zmian nowotworowych prezentują się następująco: I – 95%, II – 50 %, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letniego przeżycia wynosi w Polsce 74% [Szczeklik 2020].

Analiza 5-letniego współczynnika przeżycia ze względu na stadium choroby w momencie rozpoznania pozwala zauważyć dużo bardziej niekorzystne rokowanie w przypadku obecności przerzutów odległych, niezależnie od tego, jaki status posiada receptor HER2. Ogółem, najkorzystniejsze rokowanie jest przypisane kombinacji HR+/HER2- bez przerzutów [NCI SEER 2018].

Tabela 7.

5-letnie względne wskaźniki przeżycia według SEER⁵ dla raka piersi u kobiet, ze względu na podtyp choroby i stadium w momencie rozpoznania (2012-2018)

Stan receptora hormonalnego	Stadium w momencie rozpoznania, n (%)			
	Ogółem	Zmiany miejscowe	Regionalne	Odległe
HR+/HER2-	71,4	100,0	90,1	31,9
HR-/HER2-	60,1	91,3	65,8	12,0
HR+/HER2+	75,7	98,8	89,3	46,0
HR-/HER2+	62,5	97,3	82,8	38,8

Niewątpliwie czynnikiem wpływającym na rokowanie będzie styl życia. Przyrost masy ciała czy palenie papierosów wyraźnie przekładają się na jego pogorszenie [PTOK 2020].

HER2+ BC jest bardziej agresywny biologicznie niż HER2- BC [ACS 2018]. Zwiększona agresywność HER2+ BC w porównaniu z innymi podtypami BC przejawia się na kilka sposobów:

- Chorzy z HER2+ rakiem piersi mają większe guzy o wyższym stopniu zaawansowania w momencie rozpoznania i częściej występuje u nich zajęcie węzłów chłonnych, co negatywnie wpływa na wyniki leczenia [Killelea 2016];
- HER2+ rak piersi jest bardziej narażony na progresję, szczególnie w kierunku przerzutów odległych [Gabos 2006, van Maaren 2019];
- HER2+ rak piersi częściej wiąże się z przerzutami do mózgu [Gabos 2006], które wiążą się z niższym OS w porównaniu z przerzutami do płuc lub kości [Gong 2017; Xiong 2018];
- Większy odsetek chorych na HER2+ raka piersi ma przerzuty do mózgu jako pierwsze miejsce przerzutu, w porównaniu do podtypów HER2- i potrójnie ujemnego raka piersi [Lobbezoo 2013].

Zgodnie z danymi z niemieckiego rejestru nowotworów [Holleczek 2019] oraz amerykańskiego ośrodka onkologicznego [Malmgren 2018] u około 9% do 13% chorych z wczesnym BC o statusie HER2+ w ciągu 5 lat rozwiną się przerzuty. Ponadto 10-letnia skumulowana częstość występowania progresji z wczesnego BC o statusie HER2+ do mBC wynosiła 21,7% [Holleczek 2019]. Podobnie, w rejestrze w Holandii stwierdzono, że 25,6% kobiet z HER2+

⁵ *The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) prowadzony przez National Cancer Institute (NCI) jest autorytatywnym źródłem informacji na temat zachorowalności i przeżywalności na nowotwory w Stanach Zjednoczonych.*

wczesnym BC przechodzi do MBC w ciągu 10 lat [van Maaren 2019]. Oprócz nadekspresji HER2 do czynników ryzyka progresji BC należą wiek ≥ 75 lat oraz III stadium choroby w momencie rozpoznania, a także nowotwory HR- [Mariotto 2018].

Objawy przerzutów do mózgu różnią się w zależności od wielkości, liczby, lokalizacji oraz tempa wzrostu i mogą obejmować ból głowy, napady drgawek, zawroty głowy oraz zmiany poznawcze i funkcjonalne [Cacho-Diaz 2018]. Mediana czasu od początkowej diagnozy BC do pojawienia się przerzutów do mózgu wynosi 2-3 lata i różni się w zależności od podtypu BC [Cheng 2007].

Pomimo leczenia, przeżycie po wystąpieniu przerzutów do mózgu u chorych na HER2+ mBC jest krótsze niż w przypadku innych lokalizacji przerzutów, z 1-rocznym przeżyciem wynoszącym 50% i 3-letnim przeżyciem wynoszącym zaledwie 16% [Witzel 2018]. Zgony wśród chorych na HER2+ mBC z przerzutami do mózgu są najczęściej (61% do 70%) spowodowane progresją przerzutów do mózgu [Baffert 2013, Le Scodan 2011].

3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Epidemiologia

W 2020 roku nowotwór piersi dotyczył ponad 11,7% wszystkich nowych przypadków raka [GLOBOCAN 2020]. Wśród kobiet dotyczył 24,5% zachorowań – tylko w 2020 r. został zdiagnozowany u prawie 2,3 miliona chorych płci żeńskiej oraz był przyczyną około 685 000 zgonów na całym świecie. Czyni go to piątą główną przyczyną umieralności z powodu nowotworów na świecie [GLOBOCAN 2020a, Sung 2021]. Wśród kobiet jest przyczyną 1 na 4 zachorowań na raka i 1 na 6 zgonów z powodu raka, zajmując pierwsze miejsce pod względem częstości występowania w zdecydowanej większości krajów (159 ze 185 krajów) i pod względem umieralności w 110 krajach⁶ [Sung 2021]. Standaryzowane względem wieku współczynniki zachorowalności i śmiertelności z powodu raka piersi w Europie Środkowej i

⁶ Istnieją wyjątki, szczególnie pod względem zgonów, gdzie choroba ta jest poprzedzona przez raka płuc w Australii/Nowej Zelandii, Europie Północnej, Ameryce Północnej i Chinach (część Azji Wschodniej) oraz przez raka szyjki macicy w wielu krajach Afryki Subsaharyjskiej [Sung 2021].

Wschodniej wynoszą według danych WHO odpowiednio 57,1/100 000 oraz i 15,3/100 000 [GLOBOCAN 2020].

Dane GLOBOCAN z 2020 roku wskazują, że rak piersi zajmuje trzecie miejsce pod względem zachorowań (24 644 nowych przypadków) na nowotwory złośliwe oraz trzecie miejsce pod względem zgonów u o obu płci w Polsce (8 805 przypadków) [GLOBOCAN 2020b].

Rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (18 529 zachorowań w 2017 r.). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 53/100 000. Liczba zachorowań wśród mężczyzn oscyluje w granicy 140 przypadków rocznie. Rak piersi jest drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (6 670 zgonów w 2017 r.) w Polsce. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosi 15/100 000 [PTOK 2020]. Zachorowalność na nowotwór piersi wzrasta z roku na rok [Szczeklik 2020].

Ekspresja HER2 występuje u 15-25% chorych na raka piersi. Nadekspresja HER2 jest jednym z najwcześniej występujących zdarzeń w kancerogenezie piersi. Ponadto HER2 zwiększa częstość występowania przerzutowych lub nawrotowych raków piersi z 50% do ponad 80% [Łukasiewicz 2021]. Szacuje się, że około 6% przypadków raka piersi jest uznane za przerzutowe w chwili rozpoznania [Komen 2019, Cancer Net], a 72% przypadków nowotworu w stadium I-III stanie się chorobą przerzutową [Mariotto 2017]. Okolo 20,0% wszystkich przerzutowych przypadków raka piersi jest HER2+ w tym 13,3% (HR+)/HER2+, a 7,4% (HR-)/HER2+ [Brouckaert 2017].

Wyniki badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, Danii, Irlandii i Szkocji, w których wykorzystano dane z rejestrów nowotworów, wykazały, że wzrost zachorowalności ogranicza się do nowotworów z dodatnim receptorem estrogenowym, a wskaźniki spadają w przypadku nowotworów z ujemnym receptorem estrogenowym. W uzasadnieniu tezy autorzy badań podkreślają istotną rolę silnego powiązania nadmiaru masy ciała z rakiem estrogenowym dodatnim oraz wpływ przesiewowych badań mammograficznych, które preferencyjnie wykrywają wolno rosnące nowotwory estrogenowe dodatnie [Sung 2021].

Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

Społeczno - ekonomiczne obciążenie chorobą

Chorzy z HER2+ mBC ponoszą większe koszty leczenia w porównaniu z chorymi, u których wykryto wczesną postać HER2+ BC, koszty te są jeszcze wyższe w przypadku chorych z przerzutami do mózgu [Dane od Wnioskodawcy].

Progresja choroby ma znaczący wpływ na koszty leczenia mBC. W retrospektywnej analizie danych z Ontario w Kanadzie stwierdzono, że wśród chorych, u których w okresie 2012 r. - 2016 r. zdiagnozowano inwazyjną postać HER2+ BC, średnie roczne koszty opieki zdrowotnej w przypadku osób, u których w momencie rozpoznania choroby stwierdzono IV stadium choroby, były prawie 3 razy wyższe niż w przypadku osób, u których zdiagnozowano chorobę w stadium I-III. Wśród chorych, u których w momencie rozpoznania choroby stwierdzono IV stopień zaawansowania, głównymi czynnikami wpływającymi na koszty opieki zdrowotnej były leki i hospitalizacje [Brezden-Masley 2019].

Podobnie, w retrospektywnej analizie danych Truven MarketScan z lat 2011-2017, chore z HER2+ mBC ponosiły znacznie wyższe średnie miesięczne koszty w ciągu pierwszego roku od rozpoznania choroby przerzutowej w porównaniu z chorymi bez przerzutów [Sussell 2020]. Analiza danych z amerykańskich systemów opieki zdrowotnej wykazała, że w okresie 12 miesięcy koszty opieki zdrowotnej dla chorych z mBC, u których doszło do progresji choroby, były 1,6 razy wyższe niż koszty dla chorych z mBC, u których do niej nie doszło. Średnie koszty opieki zdrowotnej dla chorych z mBC, u których nie doszło do progresji choroby, były istotnie niższe we wszystkich kategoriach (wizyty ambulatoryjne, pobyty w szpitalu, farmakoterapia). Im dłużej opóźniano progresję choroby, tym niższe były całkowite koszty opieki zdrowotnej. W związku z tym skuteczne leczenie chorych na HER2+ mBC, które opóźnia progresję choroby, może przyczynić się do zmniejszenia tempa wzrostu kosztów długoterminowych [Reyes 2019].

Jednym z najbardziej niepokojących następstw rozpoznania zaawansowanego raka piersi jest pojawienie się przerzutów do mózgu. Konsekwencje zajęcia mózgu są odczuwalne zarówno w sferze fizycznej, jak i psychicznej - chorzy cierpią z powodu objawów neurologicznych i działań niepożądanych związanych z leczeniem, co prowadzi do dalszego pogorszenia HRQoL, a także ponoszą wyższe koszty leczenia [Brosnan 2018, Cacho-Diaz 2018]. W retrospektywnej analizie kohortowej bazy danych IQVIA, w okresie 12 miesięcy mediana kosztów całkowitych była istotnie wyższa wśród chorych z przerzutami do mózgu w porównaniu z chorymi bez przerzutów do mózgu. Główną przyczyną różnicy w kosztach były koszty leczenia ambulatoryjnego. Były one około 4-krotnie wyższe u chorych z przerzutami do mózgu w porównaniu z chorymi bez przerzutów do mózgu. Ponadto osoby z przerzutami do mózgu odbyły istotnie więcej wizyt szpitalnych w porównaniu z chorymi bez przerzutów do

mózgu ($p < 0,05$ dla każdego porównania) [Forero-Torres 2020]. Z kolei w wielośrodkowym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym we Francji oszacowano koszty leczenia HER2+ mBC z przerzutami do mózgu. Średni koszt chorego w pierwszym roku po rozpoznaniu wyniósł 35 735 euro [95% CI: 31 716-39 898], przy czym koszty te były głównie związane z leczeniem farmakologicznym i hospitalizacją. Opieka medyczna i paliatywna były największymi czynnikami wpływającymi na koszty hospitalizacji, odpowiadając za 55% całkowitych kosztów hospitalizacji, a chemioterapia i radioterapia odpowiadały za odpowiednio 35% i 10% kosztów hospitalizacji. [Baffert 2013]

Ze względu na fakt, że leczenie mBC jest często uważane za paliatywne, ocena jakości życia jest ważnym źródłem informacji na temat skuteczności leczenia w tej populacji. Chorzy z przerzutami do mózgu w momencie rozpoznania mBC mogą mieć większe obciążenie chorobą niż chorzy bez takich przerzutów. Chociaż wskaźniki jakości życia mogą odzwierciedlać złożone efekty choroby i leczenia rozpoczętego przed włączeniem do badania, chore z przerzutami do OUN w momencie rozpoznania mBC zgłaszają gorszą jakość życia, wyrażaną poprzez wyższą niesprawność w zakresie zdolności poznawczych i codziennych czynności [Hurvitz 2019]. Przerzutowy rak piersi wpływa negatywnie zarówno na fizyczne (zmęczenie, ból, neuropatia), jak i emocjonalne objawy choroby [Danesh 2014].

Do pomiaru obciążenia rakiem piersi wykorzystywane są następujące miary: utracona liczba lat życia (YLL), liczba lat z niepełnosprawnością (YLD) oraz wskaźnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością. DALY służy do pomiaru przyczyny utraty zdrowia, w tym rzeczywistej utraty lat dobrego zdrowia. Jeden DALY jest równoznaczny z utratą pełnego zdrowia w przeciągu roku [GBD 2019].

W celu określenia powyższych parametrów wykorzystano najnowszą (2019) edycję badania, mającego na celu wyznaczenie wielu parametrów statystycznych, związanych z globalnym obciążeniem chorobami.

W Polsce rak piersi przyczynił się do utraty 166 093,96 lat życia (164 318,13 w przypadku kobiet), definiowanych jako YLL. Liczba lat przeżytych z niepełnosprawnością związaną z rakiem piersi, określona poprzez parametr YLD wyniosła 12 660,77 (12 496,95 dla populacji kobiet), a współczynnik lat skorygowanych o niepełnosprawność 178 754,73/100 000 (176 815,08/100 000 dla kobiet) [GBD 2019].

Według WHO nowotwory złośliwe stanowią największe światowe obciążenie dla kobiet, szacowane na 107,8 mln DALYs, z czego 19,6 mln DALYs przypada na raka piersi [Łukasiewicz 2021].

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje w odniesieniu do zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, przedstawiono w poniższym rozdziale, w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych. W rozdziale 4.2 opisano aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W rozdziale 4.3 omówiono zaś niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2. Ze względu na niezaspokojoną potrzebę leczenia przerzutów mózgowych w HER2 dodatnim raku piersi, w osobnej tabeli wyszczególniono wytyczne, dotyczące leczenia takich zmian. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej opisujący aktualne standardy postępowania w leczeniu laBC lub mBC.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁷	Rok wydania	Cel
NCCN	2021 [NCCN 2021] 2022 [NCCN 2022]	Leczenie HER2 dodatniego, przerzutowego raka piersi – przerzuty do mózgu (NCCN 2021) .

⁷ NCCN – ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; NICE – ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych; ESMO – ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej; ASCO – ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej; EANO – ang. *European Association of Neuro-Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Neuroonkologii;

NICE	2021 [NICE 2021]	Leczenie HER2 dodatniego, przerzutowego raka piersi
ESMO	2021 [ESMO 2021]	Leczenie HER2 dodatniego, przerzutowego raka piersi – przerzuty do mózgu .
ASCO	2018 [ASCO 2018, ASCO 2018a]	Leczenie HER2 dodatniego, przerzutowego raka piersi – przerzuty do mózgu (ASCO 2018a) .
EANO	2017 [EANO 2017]	Leczenie HER2 dodatniego, przerzutowego raka piersi – przerzuty do mózgu .
Cancer Australia	2014 [CCA 2014]	Leczenie HER2 dodatniego, przerzutowego raka piersi – przerzuty do mózgu .

Wytyczne polskie

Organizacja ⁸	Rok wydania	Cel
PTOK	2020 [PTOK 2020]	Leczenie HER2 dodatniego, przerzutowego raka piersi – przerzuty do mózgu .

Przerzutowy rak piersi (mBC) jest chorobą nieuleczalną, ale dzięki odpowiednim strategiom terapeutycznym obserwuje się poprawę przeżycia chorych, dotkniętych tą jednostką chorobową. Leczenie systemowe jest standardem postępowania w mBC, ale może być uzupełnione o leczenie lokoregionalne (LRT), w zależności od stanu zaawansowania choroby u danego chorego. Wytyczne opierają się głównie na podtypach biologicznych raka piersi chociaż nowoczesne leki celowane mogą w przyszłości doprowadzić do zmiany tych podtypów, czego przykładem są pierwsze zatwierdzone leki o działaniu tumor-agnostycznym [ESMO 2021].

Większość wytycznych jednogłośnie wskazuje na korzyść ze stosowania schematu leczenia, składającego się z pertuzumabu, trastuzumabu i docetakselu jako leczenia I linii HER2-dodatniego przerzutowego lub miejscowo nawrotowego, nieresekcyjnego raka piersi u dorosłych, u których nie stosowano wcześniej terapii anti-HER2 lub chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej [NCCN 2022, NICE 2021, ESMO 2021, ASCO 2017, PTOK 2020].

II linia leczenia, w opinii NCCN powinna być oparta o zastosowanie T-DXd lub T-DM1, natomiast III i kolejne dopuszczają zastosowanie wielu schematów, spośród których

⁸ PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

najwyższą siłą zalecenia ma skojarzenie tukatynibu, trastuzumabu oraz kapecytabiny [NCCN 2022].

Biorąc pod uwagę zalecenia NICE podstawą II linii leczenia powinien być T-DM1, a III linii leczenia T-DXd [NICE 2021]. Wytyczne ESMO umieszczają zarówno T-DM1, jak i T-DXd w II linii leczenia, poprzedzone leczeniem taksanami i trastuzumabem. III linię leczenia uzupełnia schemat TUK+TRA+KAP [ESMO 2021].

Zgodnie z treścią zawartą w wytycznych PTOK, w kolejnych liniach leczenia wskazanym jest zastosowanie T-DM1 oraz kolejno następujących opcji leczenia:

- Lapatynib+kapecytabina (LAP+KAP);
- Lapatynib+trastuzumab (LAP+TRA);
- Trastuzumab+kapecytabina+tukatynib (TRA+KAP+TUK);
- Trastuzumab derukstekan (T-DXd).

W wyniku przeszukiwania ww. baz w poszukiwaniu informacji na temat stosowanego leczenia w HER-2 dodatnim raku piersi, któremu towarzyszą przerzuty do mózgu, odnaleziono wytyczne, które wskazują, iż **skojarzenie tukatynibu z trastuzumabem i kapecytabiną** jest opcją terapeutyczną o wysokiej sile zalecenia, w przypadku, jeśli chory był leczony ≥ 1 schematem anty-HER2 [NCCN 2021]. Terapia TUK+TRA+KAP znajduje zastosowanie w aktywnych przerzutach mózgowych w II. (również T-DXd) i III. linii leczenia, w sytuacji, kiedy nie ma wskazań do lokalnej interwencji, a także w III. linii leczenia, jeśli przerzuty charakteryzują się stabilnością lub nieznane jest ich pochodzenie [ESMO 2021]

Biorąc również pod uwagę opinię pozostałych organizacji zaleca się stosowanie terapii miejscowych – radiochirurgicznych bądź chirurgicznych, radioterapię całego mózgu, czy radioterapię stereotaktyczną u chorych z korzystnym rokowaniem lub ograniczoną liczbą przerzutów [ASCO 2018a, CCA 2014, ESMO 2021, PTOK 2020]

W poniższych tabelach przedstawiono wytyczne kliniczne, dotyczące leczenia HER2 dodatniego raka piersi oraz leczenia przerzutów mózgowych w HER2 dodatnim raku piersi.

Tabela 8.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia HER-2 dodatniego raka piersi

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła zalecenia/ poziom dowodów
Wytyczne zagraniczne			
NCCN 2022	I linia leczenia	pertuzumab + trastuzumab + docetaksel;	1
		pertuzumab + trastuzumab + paklitaksel;	2A
	II linia leczenia	T-DXd;	1
		T-DM1;	2A
	III i kolejne linie leczenia ⁹	tukatynib + trastuzumab + kapecytabina;	1
		trastuzumab + docetaksel/winorelbina;	2A
		trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna;	2A
		kapecytabina + trastuzumab/lapatinib;	2A
		trastuzumab + lapatinib (bez leczenia cytotoksycznego);	2A
		trastuzumab + inne leki;	2A
		neratynib + kapecytabina;	2A
Dodatkowe uwagi: Chorzy z zapaleniem płuc oraz śródmiąższową chorobą płuc nie powinni stosować T-DXd.			

⁹ Opcję terapeutyczną stanowią leki rekomendowane w drugiej linii (T-DXd, T-DM1).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	<p>Można rozważyć zastosowanie T-DXd w pierwszej linii leczenia u chorych z gwałtowną progresją w ciągu 6 miesięcy od zastosowania terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej (w ciągu 12 miesięcy w przypadku schematów z pertuzumabem). Taksany (np. docetaksel, paklitaksel) mogą być stosowane zamiennie u chorych w przypadkach medycznie uzasadnionych (np. nadwrażliwość).</p> <p>Chłodzenie skóry głowy, w celu ograniczenia łysienia należy rozważyć u chorych, stosujących chemioterapię (praktyka może być mniej skuteczna podczas stosowania schematów z antracyklinami).</p> <p>Zatwierdzony przez FDA lek biopodobny jest odpowiednim substytutem trastuzumabu.</p> <p>Trastuzumab i hialuronidaza do podania podskórnego mogą zastąpić trastuzumab podawany dożylnie (zamiana nie dotyczy T-DM1 i T-DX), po odpowiednim dopasowaniu dawki i schematu dawkowania.</p> <p>Podanie podskórne pertuzumabu, trastuzumabu oraz hialuronidazy może być alternatywą dla dożylnego podania pertuzumabu oraz trastuzumabu, które stanowią element terapii systemowej, po odpowiednim dopasowaniu dawki oraz schematu dawkowania.</p> <p>Chorzy pierwotnie leczeni schematem chemioterapia + trastuzumab bez pertuzumabu mogą otrzymać w przypadku wystąpienia przerzutów trastuzumab + pertuzumab w skojarzeniu z terapią cytotoksyczną (zarówno winorelbina, jak i taksanami) oraz bez niej. Istnieje potrzeba dalszych badań, aby określić najbardziej właściwą linię leczenia anty-HER2.</p>	
NICE 2021	<p>Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem jest zalecany w ramach I linii leczenia HER2-dodatniego przerzutowego lub miejscowo nawrotowego, nieresekcyjnego raka piersi u dorosłych, u których nie stosowano wcześniej terapii anty-HER2 lub chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej.</p> <p>Trastuzumab w skojarzeniu z paklitakselem (skojarzony trastuzumab jest obecnie dopuszczony do stosowania tylko z paklitakselem) jest zalecany jako opcja dla chorych z guzami wykazującymi ekspresję HER2 na poziomie 3+, które nie otrzymywały chemioterapii, wskazanej dla przerzutowego raka piersi i u których leczenie antracyklinami jest nieodpowiednie. Monoterapia trastuzumabem jest zalecana jako opcja u chorych z guzami wykazującymi ekspresję HER2 na poziomie 3+, które otrzymały co najmniej dwa schematy chemioterapii w związku z wystąpieniem raka piersi z przerzutami. Wcześniejsza chemioterapia musi obejmować co najmniej antracyklinę i taksan, jeśli te metody leczenia są właściwe. Powinna również obejmować terapię hormonalną u chorych z dodatnim receptorem estrogenowym.</p> <p>Zarówno lapatynib, jak i trastuzumab w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy nie jest zalecany w leczeniu pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z przerzutowym, hormonalnie dodatnim rakiem piersi z nadekspresją receptora HER2. Kobiety w okresie pomenopauzalnym otrzymujące obecnie lapatynib lub trastuzumab w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, który nie jest zalecany jak wyżej, powinny mieć możliwość kontynuowania leczenia do czasu, aż one same i ich lekarze uznają za stosowne zaprzestanie leczenia.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	<p>T-DM1 jest zalecany jako opcja II linii leczenia HER2-dodatniego nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka piersi, u dorosłych, którzy wcześniej otrzymywali trastuzumab i taksan, osobno lub w skojarzeniu. Chorzy powinni otrzymać wcześniejszą terapię z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami lub u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia adiuwantowego.</p> <p>T-DXd jest wskazany do stosowania jako opcja III linii leczenia HER2-dodatniego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych po zastosowaniu 2 lub więcej terapii anty-HER2.</p> <p>Eribulina jest zalecana jako opcja III linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych, tylko wtedy, gdy nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu co najmniej 2 schematów chemioterapii (które mogą obejmować antracyklinę lub taksan i kapecytabinę). Niniejsze wytyczne nie mają wpływu na sytuację chorych, u których leczenie eribuliną rozpoczęto w ramach brytyjskiej ochrony zdrowia przed opublikowaniem niniejszych wytycznych.</p>	
ESMO 2021	Trastuzumab, pertuzumab bądź lek z grupy taksanów jest zalecany w pierwszej linii leczenia HER2+ raka piersi niezależnie od statusu HR (ER i/lub PgR).	I, A
	Terapia hormonalna może być jednak dodana do terapii podtrzymującej trastuzumabem/pertuzumabem po ukończeniu co najmniej 6 cykli chemioterapii, u chorych z guzami HER2+, HR+.	II, A
	W przypadku, gdy choroby współistniejące u chorego lub status sprawności wykluczają zastosowanie chemioterapii u chorych na HER2+, HR+ raka piersi można zastosować terapię hormonalną w skojarzeniu z terapią ukierunkowaną na HER2, taką jak trastuzumab/pertuzumab, trastuzumab/lapatynib lub lapatynib.	II, B
	Nie zaleca się rutynowo stosowania pojedynczego leku hormonalnego bez terapii ukierunkowanej na HER2, chyba że choroba serca wyklucza bezpieczne stosowanie terapii anty-HER2.	III, C
	Chorzy, u których doszło do nawrotu przerzutów w ciągu 6-12 miesięcy od otrzymania adiuwantowego trastuzumabu/pertuzumabu, powinni stosować się do zaleceń dotyczących leczenia drugiej linii. Natomiast chorzy, u których dojdzie do nawrotu odległych przerzutów w ciągu 12 miesięcy od podania adiuwantowego trastuzumabu (bez pertuzumabu), mogą otrzymać trastuzumab/pertuzumab/taksan w pierwszej linii lub terapię drugiej linii.	II, B
	Docetaksel powinien być podawany przez co najmniej 6 cykli (przy dobrej tolerancji), następnie leczenie powinno być kontynuowane przy użyciu pertuzumabu/trastuzumabu do momentu wystąpienia progresji choroby.	I, A
	Paklitaksel lub nad-paklitaksel może stanowić alternatywę dla docetakselu	II, A
	Zahamowanie czynności jajników powinno mieć miejsce u chorych w wieku przed- i około menopauzalnym.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Jeżeli chemioterapia jest przeciwwskazana u chorych z HER2+, HR-, należy zastosować terapię celowaną HER2, która nie wymaga jej użycia np. trastuzumab lub trastuzumab/pertuzumab; w momencie wystąpienia przeciwwskazań stosowania taksanów należy zastosować kapecytabinę lub winorelbinę, które są mniej toksyczne.	III, C
	Jeżeli chemioterapia jest przeciwwskazana u chorych z HER2+, HR+ rakiem piersi, wskazane jest zastosowanie skojarzenia hormonoterapii z terapią celowaną HER2 (trastuzumab, trastuzumab/pertuzumab, trastuzumab/lapatynib lub lapatynib).	II, B
	Nie rekomenduje się stosowania pojedynczych leków w ramach hormonoterapii, bez leków celowanych na HER2, u chorych z HER2+, HR+ przerzutowym rakiem piersi z wyjątkiem sytuacji, w których inne choroby współistniejące jak np. choroby serca wykluczają możliwość stosowania terapii ukierunkowanych na HER2.	III, C
	Zaleca się, aby chorzy z nawrotem przerzutów w ciągu 12 miesięcy od otrzymania adiuwantowego trastuzumabu/pertuzumabu stosowali się do zaleceń dotyczących terapii drugiej linii.	II, B
	T-DXd powinien być podawany jako terapia drugiego rzutu po progresji choroby, po leczeniu taksanami i trastuzumabem, a kiedy T-DXd nie jest dostępny należy zastosować T-DM1.	I, A
	Najbardziej aktywnymi formami III linii leczenia są: tukatynib/kapecytabina/trastuzumab [I, A], trastuzumab derukstekan [III, A] i T-DM1 [I, A], podczas gdy na wybór konkretnej terapii składa się historia leczenia, charakterystyka chorego, toksyczność i jej dostępność; kolejną linią leczenia jest lapatynib, w skojarzeniu z kapecytabiną, trastuzumabem lub terapią hormonalną [I, C].	I, A / III, A / I, A / I, C
	Pomimo braku danych porównujących, neratynib [I, C] i margetuksymab [I, B] mogą być uwzględnione jako kolejne linie leczenia, wśród chorych, którzy wyczerpali dotychczasowe opcje [V, C].	I, C / I, B / V, C
	W momencie wyczerpania terapii anti-HER2 lub braku możliwości ich wykorzystania należy rozważyć leczenie trastuzumabem po progresji choroby.	III, A
ASCO 2018	Kombinacje terapii ukierunkowanej na HER-2 w leczeniu pierwszego rzutu, powinny być zalecane przez klinicystów, z wyjątkiem wysoce wyselekcjonowanych chorych z chorobą HER-2 dodatnią z dodatnim receptorem estrogenowym lub progesteronowym, u których można zastosować wyłącznie terapię hormonalną.	Typ: oparty na dowodach; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	<p>Jeśli u chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi nastąpiła progresja w trakcie lub po zastosowaniu pierwszej linii leczenia ukierunkowanego na HER2, lekarze powinni zalecić leczenie drugiej linii w oparciu o terapię ukierunkowaną na HER2.</p>	<p>Typ: oparty na dowodach; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna</p>
	<p>Jeśli u chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi ma miejsce progresja w trakcie lub po zakończeniu leczenia drugiej lub każdej kolejnej linii terapii ukierunkowanej na HER2, powinno być zalecone leczenie trzecią lub kolejną linią terapii anty-HER2.</p>	<p>Typ: oparty na dowodach; Jakość dowodów: pośrednia; Siła rekomendacji: umiarkowana</p>
	<p>Lekarze klinicyści powinni zalecać połączenie trastuzumabu, pertuzumabu i taksanu w leczeniu pierwszej linii, z wyjątkiem sytuacji, w której u chorego występują przeciwwskazania do stosowania taksanów.</p>	<p>Typ: oparty na dowodach; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna</p>
	<p>Jeśli u chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi nastąpiła progresja zaawansowanego raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia pierwszej linii terapii anty-HER2, klinicyści powinni zalecać zastosowanie T-DM1.</p>	<p>Typ: oparty na dowodach; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	<p>Jeśli u chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi nastąpiła progresja w trakcie lub po zastosowaniu terapii drugiej lub kolejnych linii anty-HER2, ale chory nie otrzymał TDM-1, takie leczenie powinno zostać zaproponowane przez klinicystów.</p>	<p>Typ: oparty na dowodach; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna</p>
	<p>Jeśli u chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi nastąpiła progresja zaawansowanego raka piersi podczas lub po leczeniu drugiej/kolejnych linii anty-HER2, ale nie otrzymała pertuzumabu, powinien być on zaproponowany, jako kolejna linia leczenia przez klinicystów.</p>	<p>Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: niewystarczająca; Siła zalecenia: słaba</p>
	<p>Jeśli u chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi nastąpiła progresja zaawansowanego raka piersi podczas lub po leczeniu drugiej/kolejnych linii anty-HER2 i chory otrzymał już pertuzumab i TDM-1, powinna zostać zalecona terapia kolejnej linii (w dalszym ciągu ukierunkowana na receptor HER2). Leczenie obejmuje lapatynib i kapecytabinę, jak również inne kombinacje chemioterapii z trastuzumabem, lapatynibem i trastuzumabem lub terapii hormonalnych (u chorych ER+ i/lub PgR+). Nie ma wystarczających dowodów, aby którykolwiek ze schematów leczenia miał przewagę skuteczności klinicznej nad innym.</p>	<p>Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: niewystarczająca; Siła zalecenia: słaba</p>
	<p>Jeśli chory otrzymuje terapię ukierunkowaną na HER2 i kombinację chemioterapii, chemioterapia powinna być kontynuowana przez około 4-6 miesięcy (lub dłużej) i/lub do czasu uzyskania maksymalnej odpowiedzi (w zależności od toksyczności i przy braku progresji). Po przerwaniu chemioterapii klinicyści powinni kontynuować terapię ukierunkowaną na HER2 (nie jest konieczna dalsza zmiana schematu do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych objawów toksyczności).</p>	<p>Typ: oparty na dowodach; Jakość dowodów: pośrednia; Siła zalecenia: umiarkowana</p>
	<p>Jeśli chory zakończył leczenie adjuwantowe oparte na trastuzumabie ≤12 miesięcy przed nawrotem, lekarze powinni stosować się do zaleceń dotyczących leczenia drugiej linii opartego na terapii ukierunkowanej na HER2.</p>	<p>Typ: oparty na dowodach; Jakość dowodów: pośrednia;</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów	
		Siła zalecenia: umiarkowana	
	Jeśli chory zakończył leczenie adjuwantowe oparte na trastuzumabie >12 miesięcy przed nawrotem choroby, klinicyści powinni stosować się do zaleceń dotyczących leczenia pierwszej linii opartego na terapii ukierunkowanej na HER2.	Typ: oparty na dowodach; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna	
	Jeżeli nowotwór jest hormonozależny oraz HER2+, klinicyści mogą rekomendować następujące terapie:	<ul style="list-style-type: none"> • terapia celowana w HER2 + chemioterapia; 	Typ: oparty na faktach; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna
		<ul style="list-style-type: none"> • terapia hormonalna + trastuzumab/lapatynib (w wybranych przypadkach); 	Typ: oparty na faktach; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: umiarkowana/
		<ul style="list-style-type: none"> • terapia hormonalna (w wybranych przypadkach). 	Typ: oparty na faktach; Jakość dowodów: średnia; Siła zalecenia: słaba
Jeśli chory rozpoczął leczenie kombinacją terapii celowanej i chemioterapii HER2+, lekarze mogą dodać terapię hormonalną do terapii celowanej HER2 po zakończeniu chemioterapii i/lub w przypadku progresji nowotworu.	Typ: nieformalny konsensus;		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		Jakość dowodów: niewystarczająca; Siła zalecenia: słaba
	W szczególnych przypadkach, takich jak małe obciążenie chorobą, obecność chorób współistniejących (przeciwwskazania do terapii ukierunkowanej na HER2, np. zastoinowa niewydolność serca) i/lub obecność długiego okresu wolnego od choroby, klinicyści mogą zaproponować wyłącznie terapię hormonalną pierwszego rzutu.	Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: średnia; Siła zalecenia: słaba
EANO 2017	<p>Chorzy z przerzutami do mózgu w przebiegu HER2 dodatniego raka piersi mogą odnieść korzyść z zastosowania lapatynibu, w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną.</p> <p>Dowód: Podwójny inhibitor EGFR i receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER)2, inhibitor kinazy tyrozynowej lapatynib wykazał umiarkowaną aktywność w badaniu II fazy u chorych na raka piersi HER2+ z przerzutami do mózgu po chemioterapii systemowej opartej na trastuzumabie i radioterapii.</p> <p>Obiektywne odpowiedzi w OUN na lapatynib obserwowano u 6% chorych, a u 21% uzyskano zmniejszenie objętości zmian w OUN o $\geq 20\%$. W innym badaniu II fazy z pojedynczym ramieniem (LANDSCAPE) wykazano, że skojarzenie lapatynibu i kapecytabiny u chorych z przerzutami do mózgu po HER-dodatnim przerzutowym raku piersi poddanych radioterapii daje trwale odpowiedzi u nawet 65% chorych. W jednoramiennym badaniu II fazy neratynibu (HER2 TKI) u chorych z przerzutami do mózgu leczonych wcześniej WBRT lub SRS wykazano 8% odsetek odpowiedzi i 8,7-miesięczny OS.</p> <p>Ze względu na brak prospektywnych badań nie jest jasne, czy trastuzumab, który prawdopodobnie może przekraczać barierę krew-mózg w obrębie przerzutów do mózgu, może być równie aktywny.</p>	IIb, C
Wytyczne polskie		
PTOK 2020	W momencie rozpoznania uogólnienia raka piersi wskazane jest rozpoczęcie leczenia anty-HER2, gdzie w I linii leczenia najbardziej skutecznym będzie skojarzenie docetakselu, pertuzumabu i trastuzumabu.	I, A
	Progresja choroby następująca po pierwszym podaniu trastuzumabu jest wskazaniem do kontynuowania terapii anty-HER2 podczas wdrażania kolejnych linii leczenia.	II, B

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	W kolejnych liniach leczenia wskazanym jest zastosowanie T-DM1 (I, A) oraz kolejno następujących opcji leczenia: LAP+KAP (I, B); LAP+TRA (II, B); TRA+KAP+TUK ((I, B); TRA DRX (II, B).	I, A I, B II, B I, B II, B
	Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami.	II, B
	W trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca.	III, A
	Aby zmniejszyć ryzyko kardiotoksyczności, zaleca się sekwencyjne stosowanie antracyklin i trastuzumabu, a w przypadku leczenia równoczesnego — zastosowanie schematów niezawierających antracyklin.	I, A
	W rakach HER2+ u większości chorych należy zastosować chemioterapię w skojarzeniu z leczeniem anty-HER2 (I, A), a w przypadku jednocześnie występującej cechy HR+ — dodatkowo z późniejszą hormonoterapią (II, A).	I, A II, A
	W leczeniu okołoperacyjnym chorych z HER2+ rakiem piersi zaleca się kojarzenie chemioterapii z leczeniem anty-HER2 podawanym łącznie przez rok, jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych o istotnym znaczeniu klinicznym (I, A). W uzasadnionych przypadkach można rozważyć skrócenie leczenia anty-HER2 do 6 miesięcy (I, B).	I, A I, B
	Schematy leczenia stosowane w nawrotowym lub zaawansowanym HER2-dodatnim raku piersi: I linia pertuzumab (PER)/trastuzumab (TRA)/docetaksel (DOC) PER: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) i.v. dzień 1. TRA 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. DOC: 75–100 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni PER/TRA/paklitaksel (PAK) PER: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) i.v. dzień 1. TRA: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni	n/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	<p>PAK: 80 mg/m² i.v. co 7 dni</p> <p>Kolejne linie trastuzumab-emtanzyna: 3,6 mg/kg dziennie, dzień 1. co 21 dni</p> <p>PAK/TRA PAK: 80 mg/m² i.v. dzień 1. co 7 dni TRA: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni</p> <p>DOC/TRA DOC: 80–100 mg/m² i.v. dzień 1. co 21 dni TRA: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni</p> <p>Winorelbina (WIN)/TRA WIN: 25 mg/m² i.v. dzień 1. co 7 dni lub 30–35 mg/m² i.v. dzień 1. i 8. co 21 dni lub 60–80 mg/m² p.o. dzień 1. co 7 dni TRA: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni</p> <p>Kapecytabina (KAP)/TRA KAP: 1000–1250 mg/m² p.o. 2 × dziennie, dzień 1.–14. co 21 dni TRA: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni</p> <p>Lapatynib (LAP)/KAP</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	<p>LAP: 1250 mg p.o. dziennie, dzień 1.–21. KAP: 1000 mg/m² p.o. 2 × dziennie, dzień 1.–14. co 21 dni</p> <p>LAP/TRA* LAP: 1000 mg p.o. dziennie, dzień 1.–21. TRA: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 21 dni lub 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni</p> <p>Neratynib + KAP Neratynib: 240 mg p.o. dziennie, dni 1.–21. KAP: 750 mg/m² p.o. 2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dni</p> <p>Tukatynib + TRA + KAP Tukatynib: 300 mg p.o. 2 × dziennie, dni 1.–21. TRA: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 21 dni KAP: 1000 mg/m² p.o. 2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dni Trastuzumab derukstekan*: 5,5 mg/kg dzień 1. co 21 dni</p>	

Tabela 9.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przerzutów mózgowych w HER2-dodatnim raku piersi

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
NCCN 2021	T-DM1	2A
	KAP+LAP	2A

	KAP+NER					2A	
	PAK+NER					2B	
	TUK+TRA+KAP (w przypadku, jeśli chory był uprzednio leczony ≥1 schematem anty-HER2)					1	
ESMO 2021	Przerzuty do mózgu implikują zastosowanie tukatynibu+kapecytabiny+trastuzumabu lub trastuzumabu derukstekanu w II linii leczenia raka piersi (2A):						
	II. linia leczenia	aktywne przerzuty mózgu	do	wskazana lokalna interwencja	1-10 przerzutów do mózgu (korzystne prognozy)	resekcja (IIB) radioterapia stereotaktyczna (IIB)	
					>10 przerzutów do mózgu (niekorzystne prognozy)	radioterapia stereotaktyczna 1-4 przerzutów (IA) 5-10 przerzutów (IIB) WBRT (IIB)	
		brak wskazań do lokalnej interwencji		TUK+KAP+TRA (IA) lub TRA DRX (IA)			
		brak/nieznane pochodzenie/stabilne przerzuty mózgu		TRA DRX (IA) lub T-DM1 (IA)			
	III. linia leczenia	aktywne przerzuty mózgu	do	wskazana lokalna interwencja	1-10 przerzutów do mózgu (korzystne prognozy)	resekcja (IIB) radioterapia stereotaktyczna (IIB)	
					>10 przerzutów do mózgu (niekorzystne prognozy)	radioterapia stereotaktyczna 1-4 przerzutów (IA) 5-10 przerzutów (IIB) WBRT (IIB)	
		brak wskazań do lokalnej interwencji		TUK+KAP+TRA (IA) → TRA DRX (IA)			
		brak/nieznane pochodzenie/stabilne przerzuty mózgu		TUK+KAP+TRA (IA) lub TRA DRX (IA) lub T-DM1 (IA) → LAP+TRA (IA); TRA-ChT (IA); MAR			

ASCO 2018a	W przypadku chorych z korzystnym rokowaniem dotyczącym przeżycia i pojedynczym przerzutem do mózgu, opcje leczenia obejmują chirurgię z napromienianiem pooperacyjnym, radiochirurgię stereotaktyczną (SRS, ang. <i>Stereotactic Radiosurgery</i>), radioterapię całego mózgu (WBRT, ang. <i>Whole Brain Radiation Therapy</i>), frakcjonowaną radioterapię stereotaktyczną (FSRT, ang. <i>Fractionated Stereotactic Radiotherapy</i>), w zależności od wielkości przerzutu, możliwości resekcji i objawów. Po leczeniu można stosować seryjne badania obrazowe co 2 do 4 miesięcy w celu monitorowania miejscowej i odległej niewydolności mózgu.	b/d
	W przypadku chorych z korzystnym rokowaniem co do przeżycia i ograniczonymi (dwa do czterech) przerzutami, opcje leczenia obejmują resekcję dużej objawowej zmiany (zmian) plus pooperacyjną radioterapię, SRS w przypadku dodatkowych mniejszych zmian, WBRT, SRS i FSRT w przypadku przerzutów 3 do 4 cm. W przypadku przerzutów o wielkości większej niż 3 do 4 cm, opcje leczenia obejmują resekcję z radioterapią pooperacyjną. W obu przypadkach dostępne opcje zależą od możliwości resekcji i objawów.	
	U chorych z rozsianą chorobą/rozległymi przerzutami i bardziej korzystnym rokowaniem jak i również chorym z objawowymi przerzutami do mózgu, można zaproponować WBRT.	
	W przypadku chorych ze złym rokowaniem dostępne są opcje obejmujące WBRT, najlepszą opiekę wspomagającą i/lub opiekę paliatywną.	
	U chorych, u których w chwili rozpoznania przerzutów do mózgu nie stwierdza się progresji choroby ogólnoustrojowej, nie należy włączać leczenia systemowego.	
	U chorych, u których choroba układowa jest postępująca w momencie rozpoznania przerzutów do mózgu, klinicyści powinni zaproponować terapię ukierunkowaną na HER2 zgodnie z algorytmami leczenia HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi.	
	Jeśli u chorego nie przeprowadzono wywiadu lub brak objawów przerzutów do mózgu, nie należy wykonywać rutynowej kontroli za pomocą obrazowania rezonansu magnetycznego mózgu.	
	Lekarze klinicyści powinni mieć niski próg dla wykonywania diagnostycznych badań rezonansu magnetycznego mózgu w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych sugerujących zajęcie mózgu.	
EANO 2017	Konwencjonalna chemioterapia może być początkowym leczeniem u chorych z przerzutami do mózgu dla guzów wrażliwych na chemioterapię, takich jak rak piersi, zwłaszcza gdy są one małe i/lub bezobjawowe.	Punkt Dobrej Praktyki
	Lapatynib wykazał umiarkowaną aktywność w badaniu II fazy u chorych na HER2+ raka piersi z przerzutami do mózgu po chemioterapii systemowej opartej na trastuzumabie i radioterapii całego mózgu (WBRT, ang. <i>Whole Brain Radiation Therapy</i>).	IIB
	Ze względu na brak perspektywnych badań nie jest jasne, czy trastuzumab, który prawdopodobnie może przekraczać bardziej przepuszczalną barierę krew-mózg może być równie aktywny w obrębie ustalonych przerzutów do mózgu. Kilka opisów przypadków i małych serii chorych wskazuje, że T-DM1 może być aktywny w zwalczaniu przerzutów do mózgu w HER2+raku piersi.	IV

CCA 2014	U chorych z pojedynczym przerzutem lub ograniczoną liczbą przerzutów do mózgu, zespół wielodyscyplinarny powinien rozważyć wstępną operację lub radiochirurgię (RS, ang. <i>radiosurgery</i>) u wybranych chorych ¹⁰ .	B
	U chorych, u których zastosowano leczenie miejscowe (chirurgiczne lub radioterapię) i nie stwierdzono mierzalnej choroby OUN, w przypadku wszystkich przerzutów należy rozważyć samą obserwację z zastosowaniem odpowiedniej techniki ratunkowej (chirurgia lub radioterapia); w przypadku progresji choroby mózgu należy rozważyć obserwację z zastosowaniem odpowiedniej techniki ratunkowej (chirurgia, radioterapia); w przypadku dalszej progresji choroby mózgu leczenie powinno być oparte na indywidualnych schematach nawrotów.	B
	Po rozpoznaniu przerzutów do mózgu, zespół wielodyscyplinarny powinien rozważyć zastosowanie terapii miejscowej (radiochirurgii lub chirurgii) u wybranych chorych ¹¹ .	B
	Rozważyć WBRT u chorych ¹² , którzy nie kwalifikują się do operacji lub radiochirurgii.	C
	U chorych, u których zastosowano leczenie miejscowe (chirurgia lub RS) w przypadku wszystkich przerzutów i u których nie stwierdza się mierzalnej choroby OUN, należy rozważyć samą obserwację z zastosowaniem odpowiedniej techniki ratunkowej (chirurgia, RS lub WBRT) w przypadku progresji choroby mózgu. Dalsze leczenie powinno być oparte na indywidualnych schematach nawrotów.	B
	Unikanie rutynowego stosowania chemioterapii z WBRT u chorych z nowo rozpoznanymi przerzutami do mózgu	C
	Aby uzyskać optymalną kontrolę choroby pozaczaszkowej, u chorych HER2-dodatnich po rozpoznaniu przerzutów do mózgu należy rozpocząć lub kontynuować terapię ukierunkowaną na HER2 (np. trastuzumab).	C
	HER2-dodatnim chorym z postępującą lub resztkową chorobą po leczeniu miejscowym i trastuzumabie można zaproponować lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną.	C
PTOK 2020	U chorych na raka piersi z cechą HER2+ z przerzutami w mózgu, u których nie doszło do progresji w ogniskach pozaczaszkowych, po leczeniu miejscowym należy rozważyć kontynuację leczenia anty-HER2.	III, C
	Jeśli przerzutom w mózgu towarzyszy równoczesna progresja pozaczaszkowa, oprócz leczenia miejscowego należy rozważyć kolejną linię leczenia systemowego.	III, C
	U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów w mózgu, w dobrym stanie ogólnym i bez pozamózgowych ognisk nowotworu leczeniem z wyboru jest resekcja zmian lub RT stereotaktyczna.	II, B
	W przypadku mnogich przerzutów w mózgu można zastosować RT całego mózgu lub leczenie objawowe.	II, B

* Margetuksymab

Poziom dowodów i siła rekomendacji

¹⁰ Chorzy w dobrym stanie sprawności, z pojedynczą (lub niewielką liczbą przerzutów), zmianami nieaktywnymi, dobrze kontrolowaną chorobą pozaczaszkową i ograniczonymi chorobami współistniejącymi oraz chorzy z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym lub innymi niekontrolowanymi objawami.

¹¹ Chorzy z dobrym stanem sprawności (wynik w skali Karnofsky'ego powyżej 70), małą liczbą i niewielkimi rozmiarami przerzutów nadających się do leczenia miejscowego, odpowiednią rezerwą hematologiczną i dobrze kontrolowaną chorobą podstawową.

¹² Chorzy z licznymi przerzutami, niekontrolowaną chorobą pozaczaszkową, ograniczonym rokowaniem lub u których nie przewiduje się korzyści z radiochirurgii lub zabiegu chirurgicznego.

NCCN 2021

Kategoria 1 – na podstawie dowodów wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus, że zastosowanie interwencji jest właściwe;

Kategoria 2A – oparta na dowodach niższej jakości, istnieje jednolity konsensus, że zastosowanie interwencji jest właściwe;

Kategoria 2B – oparta na dowodach niższej jakości, istnieje konsensus, że zastosowanie interwencji jest właściwe;

Kategoria 3 – oparta na dowodach niższej jakości, istnieje znacząca niezgoda czy zastosowanie interwencji jest właściwe.

ESMO 2021

Poziom dowodów

IA – prospektywne, randomizowane badania kliniczne wykazują klinicznie istotną poprawę punktu końcowego, dotyczącego przeżycia;

IB – prospektywne, nierandomizowane badania kliniczne wykazują klinicznie istotną korzyść, zgodnie z definicją ESMO MCBS 1.1;

IC – badania kliniczne w różnych typach nowotworów wykazują korzyści kliniczne z podobną korzyścią obserwowaną w różnych typach nowotworów;

IIA – badania retrospektywne wykazują, że chorzy z określoną zmianą w określonym typie nowotworu odnoszą klinicznie znaczące korzyści ze stosowania dopasowanego leku w porównaniu z chorymi nie wykazującymi zmian;

IIB – prospektywne badania kliniczne wykazują zwiększoną reaktywność w przypadku leczenia dopasowanym lekiem, jednakże brak obecnie dostępnych danych dotyczących punktów końcowych związanych z przeżywalnością;

IIIA – korzyść kliniczna wykazana u chorych z określoną zmianą, ale w innym typie nowotworu. Ograniczona liczba/brak dowodów klinicznych dostępnych dla danego typu nowotworu u danego chorego lub w szerokim zakresie dla różnych typów nowotworów;

IIIB – podobny przewidywany wpływ obiektu badań, w oparciu o badania już dostępnych środków, działających w tym samym genie lub szlaku, ale niemających powiązań wspierających dane kliniczne;

IVA – istniejące dowody, że zmiana wpływa na wrażliwość na lek w modelach przedklinicznych *in vitro* lub *in vivo*;

IVB – prawdopodobieństwo skuteczności działania przewidywana *in silico*;

V – badania prospektywne wykazują, że terapia celowana wiąże się z obiektywnymi odpowiedziami, ale to nie prowadzi do poprawy wyników;

X – brak dowodów na działanie terapeutyczne;

I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;

II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność;

III – prospektywne badania kohortowe;

IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;

V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.

Siła rekomendacji

A – silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane;

B – silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;

C – niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani zagrożeń (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalnie;

D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, generalnie nie zalecane;

E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie zalecane.

ASCO 2018

Siła zaleceń

Silna – istnieje duża pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Jest to oparte na (1) silnych dowodach na prawdziwy efekt netto (np. korzyści przewyższają zagrożenia); (2) spójne wyniki, bez lub z niewielkimi wyjątkami; (3) niewielkie obawy dotyczące jakości badania lub brak obaw; i/lub (4) zakres zgody panelu ekspertów. Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać silne zalecenie;

Umiarkowana – istnieje umiarkowana pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Jest to oparte na (1) dobrych dowodach na prawdziwy efekt netto (np. korzyści przewyższają szkody); (2) spójnych wynikach, z drobnymi i/lub nielicznymi wyjątkami; (3) drobnymi i/lub nielicznymi obawami dotyczącymi jakości badania; i/lub (4) zakresie zgody panelu ekspertów. Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać umiarkowane zalecenie;

Słaba – istnieje pewnego rodzaju pewność, że zalecenie stanowi najlepsze aktualne wytyczne dotyczące praktyki. Opiera się to na (1) ograniczonych dowodach na prawdziwy efekt netto (np. korzyści przewyższają szkody); (2) spójnych wynikach, ale z ważnymi wyjątkami; (3) obawach dotyczących jakości badania; i/lub (4) zakresie zgody panelu ekspertów. Inne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) również mogą uzasadniać słabe zalecenie.

Jakość dowodów:

Wysoka – wysoka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu netto (tj. bilans korzyści i zagrożeń) oraz że jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły wielkość lub kierunek tego efektu;

Umiarkowana – umiarkowane przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu netto; mogą jednak zmienić wielkość efektu;

Niska – mała pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i/lub kierunek tego efektu netto;

Niewystarczająca – dowody są niewystarczające, aby określić prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania mogą lepiej poszerzyć informację na ten temat. Wykorzystanie zgodnej opinii ekspertów jest uzasadnione w celu informowania o wynikach związanych z tym tematem.

EANO 2019

Jakość naukowych dowodów

Klasa I - dowody pochodzą z randomizowanych badań klinicznych III fazy;

Klasa IIa – dowody pochodzą z randomizowanych badań klinicznych II fazy;

Klasa IIb – dowody pochodzą z badań klinicznych II fazy z pojedynczym ramieniem;

Klasa IIIa – dowody pochodzą z badań prospektywnych, w tym badań obserwacyjnych, badań kohortowych i badań kontrolnych przypadków;

Klasa IIIb – dowody pochodzą z badań retrospektywnych;

Klasa IV – dowody pochodzą z niekontrolowanych serii przypadków, opisów przypadków i opinii ekspertów.

Siła zaleceń

poziom A – co najmniej jedno badanie klasy I lub 2 spójne badania klasy IIa;

poziom B – co najmniej jedno badanie klasy IIa lub kilka badań klasy IIb i III;

poziom C – co najmniej 2 spójne badania klasy III;

Jeżeli nie było wystarczających dowodów, aby zakwalifikować zalecenia do poziomów A-C, kwalifikowano je jako Punkt Dobrej Praktyki, jeżeli wszyscy członkowie zespołu zadaniowego wyrazili na to zgodę.

CA 2014

Jakość naukowych dowodów

- A - Można polegać na dowodach naukowych;
- B - W większości sytuacji można polegać na dowodach naukowych;
- C - Materiał dowodowy dostarcza pewnego wsparcia dla zaleceń, ale należy zachować ostrożność w jego stosowaniu;
- D - Materiał dowodowy jest słaby i zalecenia należy stosować z ostrożnością.

PTOK 2020

Jakość naukowych dowodów

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

Kategorie rekomendacji

- A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce;
- B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej;
- C — Wskazania określone indywidualnie

4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Pomimo ostatnich postępów w leczeniu, HER2+ mBC jest nadal nieuleczalny. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba medyczna w tym zakresie, gdyż mniej niż połowa chorych przeżywa 5 lat od rozpoznania. Pomimo leczenia, przeżycie po wystąpieniu przerzutów do mózgu u chorych na HER2+ mBC jest krótsze niż w przypadku innych lokalizacji przerzutów, z jednorocznym przeżyciem wynoszącym 50% i 3-letnim przeżyciem wynoszącym zaledwie 16% [Witzel 2018].

W miarę postępu raka piersi chorzy wymagają zmian w schemacie leczenia systemowego w celu wydłużenia czasu przeżycia. Jednak z każdą kolejną linią terapii korzyść w zakresie OS maleje. W retrospektywnym, wieloośrodkowym badaniu *CASCADE*, przeprowadzonym wśród chorych na zaawansowanego BC w Hiszpanii w latach 2007-2013, stwierdzono zmniejszanie się przeżycia z każdą kolejną linią terapii [De Paz Arias 2016].

Wraz z postępowaniem choroby skraca się również czas pomiędzy kolejnymi liniami terapii. Jest to szczególnie niepokojące u chorych doświadczonych w leczeniu, u których możliwości terapeutyczne są już ograniczone. W retrospektywnej analizie kohortowej 370 szwedzkich chorych, u których rozpoznano mBC w latach 2009-2016, czas trwania terapii skracał się z każdą kolejną linią leczenia [Lindman 2018]. Podkreśla to potrzebę opracowania nowych terapii, które mogą opóźnić progresję choroby, szczególnie wśród kobiet, które były leczone kilkoma schematami leczenia systemowego.

Jedną z największych niezaspokojonych potrzeb u chorych na HER2+ mBC jest leczenie przerzutów do mózgu. Ponieważ chore z HER2+ mBC żyją coraz dłużej, częstość występowania przerzutów do mózgu wzrasta [Darlix 2019]. Pomimo stosowania leczenia systemowego do ich rozwoju dochodzi u około 30% chorych na mBC [Witzel 2018]. Osoby te mają gorsze rokowanie i często doświadczają objawów i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które powodują dodatkowe pogorszenie HRQoL [Hurvitz 2019, Steinmann 2020]. Przerzuty mózgowie wiążą się także z poważnymi objawami neurologicznymi, zaburzeniami motoryki czy nieprawidłowościami w zakresie funkcji poznawczych [Witzel 2018]. Stanowi to coraz większe wyzwanie kliniczne. Terapie systemowe odpowiadają za poprawę wyników przeżycia, ale wciąż większość substancji ma ograniczoną zdolność do przenikania przez barierę krew-mózg. Wśród chorych nie ma standardu postępowania, a stosowane obecnie dostępne opcje terapeutyczne ograniczają leczenie przez niejednorodną skuteczność i złą tolerancję [Stemmler 2007, Swain 2014].

W retrospektywnej analizie dokumentacji medycznej chorych na HER2+ mBC w USA z przerzutami do mózgu zdiagnozowanymi w okresie od czerwca 2012 roku do maja 2018 roku (N=165) stwierdzono, że po rozpoznaniu przerzutów do mózgu schematy terapii systemowej znacznie się różniły [Vidal 2020]. Co ważne, 21,1% chorych, u których rozwinęły się przerzuty mózgowie w trakcie terapii trzeciej linii i 17,6% chorych, u których rozwinęły się przerzuty do mózgu w trakcie leczenia czwartej linii, nie otrzymało żadnej terapii systemowej po rozpoznaniu choroby. Brak standardu postępowania, stosowanie leków ukierunkowanych na HER2 (z chemioterapią lub bez) pomimo braku jednoznacznych danych dotyczących skuteczności oraz wysoki odsetek chorych nieotrzymujących leczenia systemowego po rozpoznaniu odzwierciedla ograniczone możliwości leczenia chorych na HER2+ mBC z przerzutami do mózgu [Lindegger 2020, Vidal 2020].

Istnieją dowody na to, że lapatynib wykazuje zwiększoną aktywność w połączeniu z trastuzumabem [Blackwell 2010, Blackwell 2012]. Stosowanie lapatynibu jest jednak

ograniczone przez działania niepożądane, w tym biegunkę stopnia ≥ 3 . Dodatkowo u chorych może z czasem rozwinąć się nabyta oporność na lapatynib [Seebacher 2019].

Ze względu na skróconą średnią długość życia i zwiększone ryzyko toksyczności leczenia, chorzy z przerzutami do mózgu byli w przeszłości wykluczani z udziału w badaniach klinicznych [U.S. DHHS 2019]. Wytyczne amerykańskiej FDA z 2019 r. zalecają włączenie chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu na wczesnym etapie opracowywania leku, co może ułatwić gromadzenie danych dotyczących kryteriów kwalifikowalności do badań w późniejszych fazach [U.S. DHHS 2019]. Dodatkowo, chorzy z aktywnymi przerzutami do mózgu powinni być włączani do badań klinicznych, jeśli lekarz prowadzący stwierdzi, że natychmiastowe leczenie przerzutów mózgowych nie jest konieczne. Pomimo tych zaleceń, w badaniach nad lekami ukierunkowanymi na HER2 uczestniczyła ograniczona populacja chorych ze stabilnymi przerzutami do mózgu.

Podsumowując, istnieje duża niezaspokojona potrzeba medyczna dotycząca leczenia mBC. HER2+ mBC pozostaje trudnym do leczenia nowotworem - mniej niż połowa chorych przeżywa 5 lat, a w przypadku chorych z przerzutami do mózgu przeżycie jest jeszcze krótsze. Pomimo ostatnich postępów w terapii, progresja jest nieunikniona i nie ma ustalonego standardu postępowania u chorych, którzy otrzymali dwa wcześniejsze schematy leczenia ukierunkowane na HER2. Wykazano, że produkt leczniczy Tukysa® (tukatynib) może stanowić preferowaną opcję terapeutyczną u chorych zarówno z przerzutowym HER2 dodatnim rakiem piersi ogółem, jak i w populacji chorych z przerzutami do mózgu. Świadczy to o dużym potencjale leku w analizowanym wskazaniu [EMA 2021].

5. Interwencja – tukatynib

Produkt leczniczy Tukysa® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 11.02.2021 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Seagen B.V. Lek Tukysa® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dwóch dawkach: 50 mg i 150 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 11.
Charakterystyka produktu leczniczego Tukysa®

Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC¹⁵	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EH03.																											
Działanie leku	Tukatynib jest odwracalnym, silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej HER2. W badaniach sygnalizacji komórkowej tukatynib charakteryzował się ponad 1 000-krotnie większą selektywnością wiązania receptora HER2 w porównaniu z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu. W warunkach <i>in vitro</i> tukatynib hamuje fosforylację HER2 i HER3, co prowadzi do hamowania przekazywania sygnału do wnętrza komórek i proliferacji komórek oraz indukuje śmierć komórek rakowych zależnych od HER2. W warunkach <i>in vivo</i> tukatynib hamuje wzrost guzów zależnych od HER2 a skojarzenie tukatynibu i trastuzumabu wykazało zwiększoną aktywność przeciwnowotworową w warunkach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> w porównaniu do każdego z tych produktów leczniczych zastosowanych w monoterapii.																											
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Tukysa® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości.																											
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Zalecana dawka to 300 mg tukatynibu (dwie 150 mg tabletki) przyjmowane w sposób ciągły dwa razy na dobę w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w dawkach określonych w poniższej tabeli. Składniki leczenia można podawać w dowolnej kolejności.</p> <table border="1" data-bbox="560 1167 1401 1830"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="560 1167 1002 1312">Leczenie</th> <th data-bbox="1002 1167 1118 1312">Dawka</th> <th data-bbox="1118 1167 1257 1312">Dni leczenia</th> <th data-bbox="1257 1167 1401 1312">Czas podania, a pokarm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="560 1312 1002 1509">Tukatynib</td> <td data-bbox="1002 1312 1118 1509">300 mg p.o. / 2 razy na dobę</td> <td data-bbox="1118 1312 1257 1509">ciągle</td> <td data-bbox="1257 1312 1401 1509">Z posiłkiem lub bez posiłku</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="560 1509 1002 1706">Kapecytabina</td> <td data-bbox="1002 1509 1118 1706">1 000 mg/m² p.o. / 2 razy na dobę</td> <td data-bbox="1118 1509 1257 1706">Dni 1.-14., co 21 dni</td> <td data-bbox="1257 1509 1401 1706">Do 30 minut po posiłku</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1706 756 1830">Trastuzumab</td> <td data-bbox="756 1706 831 1830">i.v.</td> <td data-bbox="831 1706 1002 1830">dawka początkowa</td> <td data-bbox="1002 1706 1118 1830">8 mg/kg m.c.</td> <td data-bbox="1118 1706 1257 1830">Dzień 1.</td> <td data-bbox="1257 1706 1401 1830">n/d</td> </tr> </tbody> </table>				Leczenie			Dawka	Dni leczenia	Czas podania, a pokarm	Tukatynib			300 mg p.o. / 2 razy na dobę	ciągle	Z posiłkiem lub bez posiłku	Kapecytabina			1 000 mg/m ² p.o. / 2 razy na dobę	Dni 1.-14., co 21 dni	Do 30 minut po posiłku	Trastuzumab	i.v.	dawka początkowa	8 mg/kg m.c.	Dzień 1.	n/d
Leczenie			Dawka	Dni leczenia	Czas podania, a pokarm																							
Tukatynib			300 mg p.o. / 2 razy na dobę	ciągle	Z posiłkiem lub bez posiłku																							
Kapecytabina			1 000 mg/m ² p.o. / 2 razy na dobę	Dni 1.-14., co 21 dni	Do 30 minut po posiłku																							
Trastuzumab	i.v.	dawka początkowa	8 mg/kg m.c.	Dzień 1.	n/d																							

¹⁵ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

		kolejne dawki	6 mg/kg m.c.	Co 21 dni
		s.c.	600 mg	Co 21 dni
	<u>Dostosowanie dawki</u>			
	<u>Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać modyfikacji dawki:</u>			
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwsze zmniejszenie dawki do 250 mg dwa razy na dobę;</u> • <u>drugie zmniejszenie dawki do 200 mg dwa razy na dobę;</u> • <u>trzecie zmniejszenie dawki do 150 mg dwa razy na dobę;</u> • <u>konieczne dalsze zmniejszenie dawki – należy przerwać leczenie.</u> 			
	<u>Modyfikacja dawki dla specjalnych grup chorych</u>			
	<p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u chorych w wieku ≥ 65 lat. Nie badano stosowania tukatynibu u chorych w wieku powyżej 80 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tukysa® u dzieci i młodzieży.</p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u chorych z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ani u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Childa-Pugha) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej do 200 mg doustnie dwa razy na dobę.</p>			
	<u>Sposób podawania</u>			
	<p>Produkt leczniczy Tukysa® jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich żuć, rozkruszać ani przełamywać przed połknięciem. Należy przyjmować go w około 12-godzinnych odstępach, o tej samej porze każdego dnia, z posiłkiem lub bez posiłku. Może być przyjmowany o tej samej porze co kapecytabina.</p>			
	Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Program lekowy leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50) [Załącznik B.9.FM]		
	Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem leczniczym Tukysa® powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.		
	<u>Zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT oraz zwiększenie stężenia bilirubiny</u>			
	Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<p>W trakcie leczenia tukatynibem zgłaszano występowanie zwiększonej aktywności AIAT i AspAT oraz zwiększonego stężenia bilirubiny. Należy kontrolować aktywność AIAT i AspAT oraz stężenie bilirubiny co trzy tygodnie lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy przerwać leczenie tukatynibem, następnie zmniejszyć dawkę lub przerwać na stałe leczenie.</p>		
	<u>Zwiększenie stężenia kreatyniny bez zaburzeń czynności nerek</u>			

Obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny (średnie zwiększenie o 30%) w wyniku zahamowania transportu kreatyniny w kanalikach nerkowych, bez zaburzeń czynności kłębuszków nerkowych. Można rozważyć oznaczenie innych markerów, takich jak azot mocznikowy we krwi (BUN, ang. *blood urea nitrogen*), cystatyna C lub obliczany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR, ang. *glomerular filtration rate*) które nie opierają się na kreatynie, aby ustalić, czy występują zaburzenia czynności nerek.

Biegunka

W trakcie leczenia tukatynibem zgłaszano występowanie biegunki, w tym zdarzenia ciężkie, takie jak odwodnienie, niedociśnienie, ostre uszkodzenie nerek i zgon. W razie wystąpienia biegunki należy podać leki przeciwbiegunkowe zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W razie wystąpienia biegunki o nasileniu ≥ 3 . stopnia należy przerwać leczenie tukatynibem, następnie zmniejszyć dawkę lub przerwać na stałe leczenie. Należy przeprowadzić badania diagnostyczne zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, aby wykluczyć zakaźne przyczyny biegunki 3. lub 4. stopnia, lub biegunki jakiegokolwiek stopnia z powikłaniami (odwodnienie, gorączka, neutropenia).

Ciąża i karmienie piersią

Wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania tukatynibu wskazują, że może on wywierać szkodliwy wpływ na płód w przypadku podawania go kobiecie w ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia tukatynibem należy upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży. Jeśli chora zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy przedstawić jej potencjalne zagrożenie dla płodu i noworodka. Należy zalecić kobietom w wieku rozrodczym, aby stosowały skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień od przyjęcia ostatniej dawki. Chorym, których partnerki są w wieku rozrodczym, również należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień od przyjęcia ostatniej dawki.

Nie wiadomo, czy tukatynib/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. W trakcie leczenia produktem leczniczym Tukysa[®] należy przerwać karmienie piersią. Karmienie piersią można ponownie rozpocząć po upływie 1 tygodnia od leczenia.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich lekach przyjmowanych przez chorego obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które chory planuje przyjmować.

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera 55,3 mg sodu na dawkę 300 mg. Odpowiada to 2,75% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Produkt leczniczy zawiera 60,6 mg potasu na dawkę 300 mg, co należy wziąć pod uwagę u chorych z zaburzoną czynnością nerek i kontrolujących zawartość potasu w diecie (dieta o małej zawartości potasu).

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Tukysa[®] nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy wziąć pod uwagę stan kliniczny chorego, oceniając jego zdolność wykonywania zadań wymagających umiejętności oceny, umiejętności motorycznych lub poznawczych.

<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>W trakcie stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP2C8 należy zwiększyć monitorowanie pod kątem toksyczności związanej z produktem leczniczym Tukysa®.</p> <p>Należy kontrolować aktywność AIAT i AspAT oraz stężenie bilirubiny co trzy tygodnie lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy przerwać leczenie tukatynibem, następnie zmniejszyć dawkę lub przerwać na stałe leczenie.</p> <p>Obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny (średnie zwiększenie o 30%) w wyniku zahamowania transportu kreatyniny w kanalikach nerkowych, bez zaburzeń czynności kłębuszków nerkowych. Można rozważyć oznaczenie innych markerów, takich jak BUN, cystatyna C lub obliczany GFR, które nie opierają się na kreatynie, aby ustalić, czy występują zaburzenia czynności nerek.</p> <p>W przypadku wystąpienia biegunki należy przeprowadzić badania diagnostyczne zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, aby wykluczyć zakaźne przyczyny biegunki 3. lub 4. stopnia, lub biegunki jakiegokolwiek stopnia z powikłaniami (odwodnienie, gorączka, neutropenia).</p> <p>Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Tukatynib nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Tukysa® oraz obwieszczenia MZ z 21.12.2022 r.

5.1. Rekomendacje finansowe

5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych, wydanych przez zagraniczne organizacje, dotyczących stosowania produktu leczniczego Tukysa® (tukatynib), wskazanego do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;

- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie odnalezionych rekomendacji.

Lek	Organizacja	Rok wydania
tukatynib	CADTH	2021
	G-BA	2021
	HAS	2021
	NICE	2022
	SMC	2021
	ZIN	2022

2 września 2021 roku G-BA wydała pozytywną rekomendację dla finansowania tukatynibu we wskazaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (tj. w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2). W rekomendacji zaznaczono, że dostępne dowody kliniczne wskazują na znaczną korzyść związaną z zastosowaniem tukatynibu względem odpowiednich komparatorów [G-BA 2021]. Do podobnych wniosków doszli eksperci SMC, również pozytywnie rekomendując stosowanie tukatynibu w ww. wskazaniach, uznając, że tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną stanowi postępowanie terapeutyczne ze względu na korzyści w zakresie skuteczności odnotowane w badaniu *HER2CLIMB* [SMC 2021]. Podobna decyzja została wydana przez francuski HAS, który rekomendował refundację tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, wskazując na akceptowalny profil bezpieczeństwa przy bardzo obiecujących wynikach w zakresie skuteczności [HAS 2021].

W 2022 roku NICE wydało pozytywną warunkowo rekomendację dotyczącą zastosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, w leczeniu HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych po zastosowaniu co najmniej 2 wcześniejszych schematów leczenia anty-HER2. Wyniki badań klinicznych wskazują, że skojarzenie tukatynibu z trastuzumabem i kapecytabiną wydłuża czas, jaki upływa do momentu pogorszenia się stanu zdrowia chorych na raka oraz czas przeżycia w porównaniu z leczeniem trastuzumabem i kapecytabiną. Skojarzenie KAP+TRA nie jest jednak standardem leczenia HER2+ raka piersi w ramach NHS. Pośrednie porównanie skojarzenia

tukatynibu z chemioterapią sugeruje, że może ono wydłużyć czas, w którym nastąpi progresja choroby, jak i czas przeżycia chorych. Jest prawdopodobne, że w porównaniu z chemioterapią skojarzenie tukatynibu z kapecytabiną oraz trastuzumabem poprawi jakość życia chorych zarówno przed i po progresji choroby. Zdecydowano o pozytywnej rekomendacji pod warunkiem dostarczenia leku przez producenta zgodnie z zawartą umową handlową [NICE 2022].

Niderlandzki ZIN również warunkowo rekomenduje refundację tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Warunkiem tym jest obniżka ceny o co najmniej 65% [ZIN 2022].

W 2021 roku CADTH wydało pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną u chorych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, w tym chorych z przerzutami do mózgu, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie trastuzumab i pertuzumab oraz T-DM1, pod warunkiem obniżenia jego ceny. Istnieje niezaspokojona potrzeba leczenia chorych z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi w trzeciej linii leczenia, ponieważ obecnie nie jest dostępny żaden standard opieki dla tej grupy chorych po progresji choroby w drugiej linii terapii. Ponadto dla chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami do mózgu nie są dostępne skuteczne opcje leczenia systemowego i są one często wykluczane z badań klinicznych, co powoduje, że w tej podgrupie istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba [CADTH 2021].

Szczegółowy opis przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla tukatynibu wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Tukysa® (tukatynib)	G-BA 2021	Pozytywna	Dorośli chorzy z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2	<p>Rekomendacja: rekomenduje się refundację tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2. Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują na znaczne korzyści kliniczne związane z zastosowaniem tukatynibu.</p> <p>W rekomendacji zaznaczono, że leczenie tukatynibem powinno być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez specjalistów w dziedzinie chorób wewnętrznych, hematologii, onkologii, położnictwa i ginekologii.</p> <p>Uzasadnienie: Jako odpowiednie komparatory dla terapii TUK+TRA+KAP wskazano lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, lapatynib w skojarzeniu z trastuzumabem oraz trastuzumab w skojarzeniu z kapecytabiną. W związku z tym ocenę skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem komparatora wykonano na podstawie bezpośredniego porównania z badania <i>HER2CLIMB</i>. W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu <i>HER2CLIMB</i> wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia w przypadku leczenia tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w porównaniu ze stosowaniem PLC+TRA+KAP. Ocena bezpieczeństwa wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa obu terapii. W przypadku niektórych kategorii zdarzeń niepożądanych wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść zarówno interwencji badanej, jak i kontrolnej. W związku z tym korzyści z zastosowania ocenianej terapii przeważają nad ryzykiem związanym z leczeniem tukatynibem. Dostępne dowody kliniczne wskazują na znaczną korzyść związaną z zastosowaniem tukatynibu względem odpowiednich komparatorów. Ograniczenie stanowi brak przedstawienia wyników odnoszących się do jakości życia w badaniu <i>HER2CLIMB</i>.</p>
	NICE 2022	Pozytywna warunkowa	Leczenie HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych po co najmniej 2	<p>Rekomendacja: rekomenduje się refundację tukatynibu z trastuzumabem i kapecytabiną, w leczeniu HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych chorych po zastosowaniu co najmniej 2 wcześniejszych schematów leczenia anty-HER2, pod warunkiem dostarczenia leku przez producenta zgodnie z zawartą umową handlową.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			wcześniejszych schematach leczenia anty-HER2	<p>Uzasadnienie:</p> <p>Duże obciążenie chorobą u osób z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi jest niezwykle trudnym przeżyciem, zarówno dla chorego, jak i jego otoczenia. Ponadto przerzuty do mózgu mogą wystąpić nawet u połowy osób z HER2-dodatnim rakiem piersi, co negatywnie wpływa na rokowanie i jakość życia chorych.</p> <p>Leczenie przerzutów w przebiegu raka piersi ma na celu zatrzymanie postępu choroby, przedłużenie życia i utrzymanie lub poprawę jego jakości przez możliwie długi okres. Podkreślono, że HER2+ mBC, który uległ progresji po zastosowaniu 2 lub więcej schematów leczenia anty-HER2 charakteryzuje się dużym obciążeniem i jest oporny na dotychczas stosowane leczenie. Pomimo faktu, że niektóre fundusze NHS mogą oferować terapię trzeciej linii anty-HER2, nie jest ona dostępna w pełnym jej zakresie i przez to nie może być uznana za standardową.</p> <p>Dowody kliniczne oparto na randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu <i>HER2CLIMB</i>, do którego włączono chorych z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, leczonych wcześniej trastuzumabem, pertuzumabem i trastuzumabem emtansyny. U około 50% chorych w badaniu <i>HER2CLIMB</i> występowały przerzuty do mózgu. Zdaniem ekspertów klinicznych badanie <i>HER2CLIMB</i> jest reprezentatywne pod względem charakterystyki chorych, w tym odsetka osób z przerzutami do mózgu. Stwierdzono, że wyniki badania <i>HER2CLIMB</i> można uogólnić na populację kwalifikującą się do leczenia w praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii.</p> <p>U chorych otrzymujących skojarzenie tukatynibu mediana czasu przeżycia bez progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>) wynosiła 7,8 miesiąca w porównaniu z 5,6 miesiąca w przypadku chorych otrzymujących skojarzenie placebo. Hazard względny (HR, ang. <i>hazard ratio</i>) dla PFS wynosił 0,54 (95% CI: 0,42; 0,71, p<0,001). U chorych otrzymujących skojarzenie tukatynibu mediana całkowitego przeżycia (OS, ang. <i>overall survival</i>) wyniosła 21,9 miesiąca w porównaniu z 17,4 miesiąca w przypadku osób otrzymujących placebo. HR dla OS wyniósł 0,66 (95% CI, 0,50; 0,88, p=0,005).</p> <p>Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skojarzenie tukatynibu z odpowiednimi komparatorami: kapecytabiną, winorelbiną lub eribuliną przeprowadzono metaanalizę sieciową. Wyniki wykazały wydłużenie PFS i OS w przypadku skojarzonego leczenia tukatynibem, w porównaniu z innymi metodami leczenia. Wyzwaniem dla klinicystów była niepewność związana z różnicą w skuteczności tukatynibu i komparatorów w przypadku przerzutów do mózgu. Tukatynib jest lekiem, który przekracza barierę krew-mózg i wykazuje aktywność wśród chorych z przerzutami do mózgu, co nie oznacza jednak, że wpływ innych opcji leczenia na przerzuty do mózgu</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>nie jest złożony. Chociaż komparatory na ogół nie są w stanie przekroczyć nienaruszonej bariery krew-mózg, niewielkie ilości mogą przedostać się przez barierę na przykład po radioterapii. Stwierdzono, że dobra kontrola choroby i przerzutów w innych w innych częściach ciała może opóźnić rozwój i progresję przerzutów do mózgu. Podkreślono również fakt, że różnice w proporcjach chorych z przerzutami do mózgu w poszczególnych badaniach mogą wpływać na wyniki metaanalizy sieciowej, jeśli chorzy z badania <i>HER2CLIMB</i> mieli gorsze rokowanie niż osoby w badaniach porównawczych, a także zwiększoną korzyść z leczenia z powodu zdolności tukatynibu do przekraczania bariery krew-mózg. Metaanaliza sieciowa może być nieobiektywna wobec tukatynibu, ponieważ gdyby więcej chorych z przerzutami do mózgu było włączonych do badań porównawczych, wyniki w nich mogły być dużo mniej korzystne. Wnioskodawca przedstawił wyniki przeglądu piśmiennictwa sugerujące, że sam trastuzumab w obu ramionach badania <i>HER2CLIMB</i> może dawać korzyść w zakresie przeżycia u chorych z przerzutami do mózgu w porównaniu z brakiem leczenia lub terapią niecelowaną. W związku z tym ramię kontrolne badania, w którym nie stosowano tukatynibu, mogło mieć korzystniejsze wyniki niż 3 poszczególne terapie niecelowane w HER2, uznane za komparatory w niniejszej ocenie.</p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują, że leczenie skojarzone tukatynibu z trastuzumabem i kapecytabiną wydłuża czas do pogorszenia się stanu zdrowia chorych na raka oraz czas przeżycia w porównaniu z leczeniem trastuzumabem i kapecytabiną. Skojarzenie KAP+TRA nie jest jednak standardem leczenia HER2+ raka piersi w ramach NHS. Pośrednie porównanie TUK+KAP+TRA z chemioterapią wskazuje, że interwencja badana może ono wydłużyć czas przeżycia wolnego od progresji choroby i czas przeżycia całkowitego. Prawdopodobnie terapia skojarzona TUK+KAP+TRA poprawi jakość życia chorych zarówno przed, jak i po progresji choroby w porównaniu z chemioterapią.</p> <p>Ponadto, model ekonomiczny nie uwzględnił wszystkich korzyści wynikających ze stosowania skojarzonego leczenia tukatynibem, zwłaszcza w przypadku chorych z przerzutami do mózgu. Biorąc to pod uwagę, szacunkowe koszty efektywności leczenia skojarzeniem tukatynibu, kapecytabiny oraz trastuzumabu prawdopodobnie mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uznaje za dopuszczalny, w kontekście wykorzystania zasobów NHS.</p> <p>Powyższe argumenty w opinii ekspertów NICE świadczą o korzystnym profilu terapii skojarzonej tukatynibu, kapecytabiny oraz trastuzumabu zarówno w kontekście klinicznym, jak i ekonomicznym. W związku z tym rekomenduje się jej stosowanie.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	HAS 2021	Pozytywna	W skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2.	<p>Rekomendacja: Eksperti HAS wydali pozytywną rekomendację dla refundacji tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2.</p> <p>Podkreślono fakt, że skojarzenie TUK+TRA+KAP jest preferowaną opcją terapeutyczną, w stosunku do połączenia TRA+KAP jako leczenie trzeciego rzutu u dorosłych chorych po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem/pertuzumabem w połączeniu z taksanem, a następnie T-DM1. Wartością dodaną jest fakt, że wysoką skuteczność TUK potwierdzono w populacji obejmującej chorych z przerzutami do mózgu (około połowa chorych w badaniu <i>HER2CLIMB</i>). Ponadto pomimo dość często występujących zaburzeń żołądkowo-jelitowych (biegunka) oraz zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, profil bezpieczeństwa TUK uznano za akceptowalny.</p> <p>Uzasadnienie: Biorąc pod uwagę powyższe informacje podkreślono znaczną korzyść kliniczną, związaną ze stosowaniem leku Tukysa® w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w porównaniu z kombinacją trastuzumab i kapecytabina. Komitet wydał pozytywną opinię dotyczącą włączenia leku zarówno do wykazu leków szpitalnych, jak i do wykazu leków refundowanych, dopuszczonych w sprzedaży aptecznej we wskazaniu i dawkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.</p>
	CADTH 2020	Pozytywna warunkowa	W skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, w tym chorych z przerzutami do mózgu, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie trastuzumabem, pertuzumabem i T-	<p>Rekomendacja: Eksperti CADTH warunkowo rekomendują refundację tukatynibu u chorych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, w tym chorych z przerzutami do mózgu, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie, jedynie w przypadku spełnienia określonych poniżej warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną należy rozpoczynać wyłącznie u osób dorosłych, u których występują wszystkie z czynników: <ul style="list-style-type: none"> otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie systemowe HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi; otrzymali wcześniejsze leczenie trastuzumabem, pertuzumabem i T-DM1; status HER2-dodatni potwierdzony został metodą ISH (ang. <i>in situ hybridization</i>), FISH (ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i>) lub IHC (ang. <i>immunohistochemistry</i>); stan sprawności w skali ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) 0 lub 1; odpowiednie parametry morfologii krwi i czynności narządów.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			DM1 w monoterapii lub w skojarzeniu	<p>Decyzję dotyczącą przedłużenia stosowania leczenia należy podejmować w oparciu o ocenę kliniczną i radiograficzną przeprowadzaną co 6 do 9 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy po jego rozpoczęciu.</p> <p>Leczenie tukatynibem należy przerwać w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - udokumentowanej progresji choroby zgodnie z kryteriami odpowiedzi IWG (ang. <i>the International Working Group</i>); - wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności¹⁶; <p>Tukatynib, trastuzumab i kapecytabina powinny być przepisywane wyłącznie przez klinicystów posiadających wiedzę i doświadczenie w leczeniu raka piersi w ośrodkach zatwierdzonych do podawania trastuzumabu w infuzji.</p> <p>Warunkiem refundacji tukatynibu jest redukcja jego ceny.</p> <p>Uzasadnienie: W oparciu o informacje uzyskane od ekspertów klinicznych uznano, że istnieje niezaspokojona potrzeba leczenia chorych z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi w trzeciej linii leczenia, ponieważ obecnie nie jest dostępny żaden standard opieki dla tej grupy chorych po progresji choroby w terapii drugiej linii. Ponadto dla chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami do mózgu nie są dostępne skuteczne opcje leczenia systemowego i są one często wykluczane z badań klinicznych, co powoduje, że w tej podgrupie istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba.</p> <p>W randomizowanym badaniu II fazy (HER2CLIMB) wykazano istotną poprawę w zakresie PFS i OS. Wyniki badania wykazały większą poprawę PFS w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu, czyli w grupie chorych, u których dostępne są ograniczone skuteczne opcje leczenia. W związku z tym dostępne dowody przemawiają za porównywalną skutecznością tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w stosunku do samego trastuzumabu i kapecytabiny w leczeniu chorych, u których często trudno jest zastosować dostępne obecnie opcje leczenia w praktyce kanadyjskiej ochrony zdrowia.</p>

¹⁶ Leczenie tukatynibem można kontynuować, jeśli konieczne jest przerwanie leczenia kapecytabiną lub trastuzumabem; jeśli trastuzumab i kapecytabina zostaną przerwane jednocześnie, należy również przerwać podawanie tukatynibu.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Brakuje bezpośrednich dowodów wskazujących na skuteczność tukatynibu, trastuzumabu i kapecytabiny w porównaniu z innymi alternatywnymi terapiami. W raporcie przedłożonym przez wnioskodawcę wykazano, że terapia skojarzona z zastosowaniem tukatynibu, trastuzumabu i kapecytabiny może być bardziej skuteczna niż kapecytabina, neratynib, lapatynib i kapecytabina lub trastuzumab i kapecytabina. W przedłożonym raporcie istniało jednak kilka ograniczeń, które wprowadzały niepewność co do jego ogólnych wyników. W szczególności obejmował on badania, w których odnotowano heterogeniczność w zakresie charakterystyki badań i chorych, brak dopasowania istotnych czynników modyfikujących efekt (np. wcześniejsza ekspozycja na leczenie, linia leczenia i obecność przerzutów do mózgu) oraz naruszenie założenia proporcjonalnego hazardu, w szczególności w przypadku analizy PFS. Chociaż te źródła błędów wprowadziły niepewność co do wielkości szacunków dla porównań między leczeniem, ogólny kierunek szacunków można uznać za wiarygodny. Przyznano, że wiele opcji leczenia uwzględnionych w raporcie nie jest obecnie refundowanych przez publiczne środki dla chorych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi w Kanadzie.</p> <p>Z informacji uzyskanych od grup chorych wynika, że oczekują oni dostępnych i przystępnych cenowo opcji leczenia, które zapewniają opóźnienie progresji choroby, skuteczne leczenie przerzutów do mózgu, poprawę jakości życia i wydłużenie czasu przeżycia. Terapia z zastosowaniem tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną spełnia potrzeby chorych, ponieważ oferuje znaczącą poprawę w zakresie PFS i OS bez pogorszenia jakości życia oraz spełnia niezaspokojone potrzeby chorych z przerzutami do mózgu, zapewniając im skuteczną i tolerowaną opcję leczenia systemowego. Jednak różne mechanizmy finansowania leków doustnych w Kanadzie i wysoki koszt tukatynibu mogą prowadzić do administracyjnych i finansowych barier w dostępie do tego leczenia dla wielu chorych. Ponadto, złożony sposób podawania doustnego tukatynibu i kapecytabiny będzie wymagał dodatkowych zasobów, w celu zapewnienia edukacji chorych i ich opiekunów, aby zapewnić właściwe stosowanie leku oraz zrozumienie zasad monitorowania działań niepożądanych.</p> <p>W badaniu HER2CLIMB zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego oraz poważne zdarzenia niepożądane były zgłaszane u podobnego odsetka chorych w grupach otrzymujących tukatynib i placebo. Większość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu głównym miała stopień nasilenia 1 lub 2, a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożadanymi w grupie otrzymującej tukatynib były biegunka, zespół rękostopa, nudności, zmęczenie i wymioty. Podsumowując, profil bezpieczeństwa tukatynibu jest akceptowalny.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	ZIN 2022	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2.	<p>Rekomendacja: Narodowy Instytut Ochrony Zdrowia rekomenduje włączenie tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w wymienionym wskazaniu do pakietu świadczeń, pod warunkiem, że uda się uzyskać obniżkę ceny o co najmniej 65%.</p> <p>Uzasadnienie: Na podstawie badania <i>HER2CLIMB</i> można stwierdzić, że tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną ma istotny klinicznie wpływ na całkowite przeżycie. Leczenie tukatynibem spowodowało zmniejszenie ryzyka zgonu o 34% w porównaniu z PLC, a różnica w medianie przeżycia wyniosła 4,5 miesiąca na korzyść tukatynibu. W badaniu ponadto nie stwierdzono przesłanek świadczących o pogorszeniu jakości życia w wyniku dodania tukatynibu do zwykłego leczenia trastuzumabem i kapecytabiną. W związku z tym profil bezpieczeństwa uznano za akceptowalny..</p> <p>Narodowy Instytut Zdrowia uznał, że tukatynib w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną jest skutecznym schematem leczenia, który zapewnia istotną klinicznie korzyść w zakresie przeżycia całkowitego. Istnieją jednak wątpliwości dotyczące jego efektywności kosztowej, a ponadto wiąże się ze znacznymi dodatkowymi kosztami dla pakietu ubezpieczeń zdrowotnych.</p>
	SMC 2021	Pozytywna	Dorośli chorzy z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2	<p>Rekomendacja: rekomenduje się finansowanie tukatynibu w ramach NHS Scotland. Leczenie ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu dostępu chorego (PAS, ang. <i>Patient Access Scheme</i>) NHS Scotland. W niniejszej rekomendacji uwzględniono opinie uzyskane podczas spotkania Klinikistów oraz Chorych (PACE, ang. <i>Patient and Clinician Engagement</i>).</p> <p>Uzasadnienie: Spotkanie PACE dostarczyło następujących wniosków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istnieje pilna potrzeba opracowania nowych, skutecznych metod leczenia chorych, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu obecnie dostępnych metod terapii. W przypadku progresji choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia anty-HER2, chorzy w Szkocji otrzymywaliby chemioterapię, która cechuje się ograniczoną skutecznością; • tukatynib (w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną) pozwoli na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z obecnie dostępnymi metodami leczenia. Wydłużenie PFS przyczyni się do zmniejszenia objawów choroby, poprawi stan zdrowia psychicznego, jakość życia i funkcjonowanie społeczne chorego. Korzyści te będą miały również pozytywny wpływ na członków rodziny i opiekunów, zarówno pod względem fizycznym, jak i psychicznym.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie tukatynibu jest skuteczną opcją terapeutyczną u chorych z przerzutami do mózgu, która może zmniejszyć potrzebę radioterapii lub operacji mózgu; • według chorych korzyści kliniczne związane z zastosowaniem tukatynibu przewyższają ryzyko, gdyż stopień nasilenia działań niepożądanych nie jest wysoki oraz są one możliwe do opanowania. <p>Eksperti kliniczni, z którymi konsultował się SMC, uznali, że tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną stanowi postępowanie terapeutyczne ze względu na korzyści w zakresie skuteczności odnotowane w kluczowym badaniu (<i>HER2CLIMB</i>). Będzie on prawdopodobnie preferowaną opcją leczenia w trzeciej linii leczenia HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami.</p>

5.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Tukysa® stosowanego w analizowanym wskazaniu.

Nie odnaleziono dokumentów rekomendujących refundację produktu leczniczego Tukysa® (tukatynib) w leczeniu HER-2 dodatniego raka piersi u dorosłych chorych.

6. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w np. 25 pkt 14 lit. C tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką [AOTMiT 2016]. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

W rozdziale 4.1 omówiono opcje terapeutyczne zalecane przerzutowym HER2-dodatnim raku piersi.

Według wytycznych *NCCN 2022* w II linii leczenia należy zastosować w T-DXd lub T-DM1, natomiast III i kolejne dopuszczają zastosowanie wielu schematów, spośród których najwyższą siłą zalecenia ma skojarzenie **tukatynibu, trastuzumabu oraz kapecytabiny**. Ponadto w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematy leczenia oparte na anty-HER2 zalecane są następujące opcje terapeutyczne:

- trastuzumab derukstekan;
- trastuzumab emtanzyna;

- trastuzumab + docetaksel lub winorelbina;
- trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna;
- kapecytabina + trastuzumab lub lapatinib;
- trastuzumab + lapatynib (bez leczenia cytotoksycznego);
- trastuzumab + inne leki;
- neratynib + kapecytabina;
- margetuksymab + chemioterapia (kapecytabina, erybulina, gemcytabina lub winorelbina).

Wytyczne *ESMO 2021* wskazują, że jako II linia leczenia po progresji choroby w czasie terapii taksanami i trastuzumabem stosowany powinien być trastuzumab derukstekan lub T-DM1. W populacji chorych z przerzutami do mózgu w II linii leczenia rekomenduje się zastosowanie tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumab i kapecytabiną lub trastuzumabu derukstekanu. Najbardziej aktywnymi formami III linii leczenia są: skojarzenie **tukatynibu z kapecytabiną i trastuzumabem**, trastuzumab derukstekan i T-DM1, podczas gdy na wybór konkretnej terapii składa się historia leczenia, charakterystyka chorego, toksyczność i jej dostępność. Kolejną linią leczenia jest lapatynib, w skojarzeniu z kapecytabiną, trastuzumabem lub terapią hormonalną. Pomimo braku danych porównujących, neratynib i margetuksymab mogą być uwzględnione jako kolejne linie leczenia, wśród chorych, którzy wyczerpali dotychczasowe opcje.

Zgodnie z polskimi wytycznymi *PTOK 2020* w drugiej lub kolejnych liniach leczenia należy zastosować trastuzumab emtanzynę. W dalszych liniach leczenia można rozważyć zastosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną lub trastuzumabem, **tukatynibu z trastuzumabem i kapecytabiną** lub trastuzumabu derukstekan.

Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi zastosowanie skojarzenia tukatynibu z trastuzumabem i kapecytabiną jest zalecane w II linii (u chorych z przerzutami do mózgu), III lub kolejnej linii leczenia.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Biorąc pod uwagę informacje wskazane powyżej jako technologię alternatywną dla **skojarzenia tukatynibu z trastuzumabem i kapecytabiną** w rozpatrywanym wskazaniu tj. w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia należy wskazać następujące opcje terapeutyczne:

- **trastuzumab emtanzynę;**
- **lapatynib + kapecytabinę;**
- **chemioterapię (np. kapecytabina, winorelbina, paklitaksel, karboplatyna).**

6.1. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono opis substancji wskazanych jako komparatory dla tukatynibu w leczeniu chorych z populacji docelowej. W przypadku chemioterapii podano opis przykładowych substancji.

Tabela 14.

Charakterystyka substancji wskazanych jako komparatory dla tukatynibu w leczeniu chorych z populacji docelowej

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Docetaksel (np. Docetaxel Accord®)	Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany. Kod ATC: L01CD02	22.05.2012 r. Accord Healthcare S.L.U.	Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów.	W leczeniu raka piersi (w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną, trastuzumabem, doksorubicyną oraz cyklofosfamidem), niedrobnokomórkowego raka płuc, raka gruczołu krokowego, gruczolakoraka żołądka, raka głowy i szyi.	Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy stosować go jedynie pod kontrolą lekarza posiadającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.	Zakażenia (w tym posocznica i zapalenie płuc), neutropenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość układu immunologicznego, brak łąknienia, obwodowa neuropatia czuciowa i ruchowa, zaburzenia smaku, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze,	Finasowanie w ramach: katalogu chemioterapii c.19 Poziom odpłatności: bezpłatny

¹⁹ Gdy brak zdarzeń występujących bardzo często

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
					<p>W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., podawana 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc., co 3 tygodnie, przez 6 cykli.</p> <p>W przypadku leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. stosuje się w skojarzeniu z</p>	<p>krwotoki, duszność, zapalenie jamy ustnej, biegunka, nudności, wymioty, łysienie, odczyny skórne, zmiany w obrębie paznokci, bóle mięśni i stawów, zatrzymanie płynów, astenia, ból w miejscu podania, zwiększenie stężenia bilirubiny, aktywności fosfatazy zasadowej, aktywności AspAT i AIAT.</p>	

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
					<p>doksorubicyną (50 mg/m² pc.).</p> <p>W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień.</p> <p>W skojarzeniu z kapecytabiną zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. co trzy tygodnie, podawana jednocześnie z kapecytabiną w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę (w ciągu 30 minut po posiłku) przez 2 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy.</p>		

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Winorelbina (np. Vinorelbine Accord®)	Grupa farmakoterapeutyczna: Alkaloidy roślinne i inne produkty pochodzenia naturalnego. Alkaloidy Vinca i ich pochodne. Kod ATC: L01CA04	15.02.2017 r. Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	W przeciwieństwie do wszystkich innych alkaloidów barwinka, katarantynowa część winorelbiny została strukturalnie zmodyfikowana. Na poziomie molekularnym, wpływa na dynamiczną równowagę tubuliny w mikrotubularnym układzie komórki. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, wpływając na aksonalne mikrotubule tylko w dużym stężeniu. Winorelbina blokuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub następnej mitozie.	W monoterapii przerzutowego raka piersi (w stadium IV), jeśli stosowanie chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanu nie powiodło się lub jest niewskazane oraz w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc (III lub IV stadium).	Zazwyczaj stosowana dawka to 25– 30 mg/m ² pc, raz na tydzień. Maksymalna tolerowana dawka przypadająca na jedno podanie: 35,4 mg/m ² pc. Maksymalna dawka całkowita przypadająca na jedno podanie: 60 mg.	Zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze o różnym umiejscowieniu (układ oddechowy, moczowy, pokarmowy, itp.), łagodne lub umiarkowane, zazwyczaj ustępujące po zastosowaniu odpowiedniego leczenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, prowadzące głównie do neutropenii, ustępujące po 5 do 7 dniach; brak kumulacji w czasie, niedokrwistość, zapalenie jamy ustnej, nudności i wymioty, zaparcia, zaburzenia neurologiczne, w tym utrata głębokich odruchów ścięgniastych, łysienie, zwiększenie	Finasowanie w ramach: katalogu chemioterapii c.63 Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
						aktywności AspAT i AIAT, ból stawów, w tym ból szczęki; ból mięśni, stany w miejscu podania obejmujące rumień, piekący ból, przebarwienie żyły i miejscowe zapalenie żył.	
Paklitaksel (np. Paclitaxel-Ebewe®)	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe (taksany). Kod ATC: 01CD01	17.01.2007 r. EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który wspomaga powstawanie mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubuli, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i podziału mitotycznego komórki. Ponadto paklitaksel powoduje tworzenie	W leczeniu raka jajnika, raka piersi, zaawansowanej postaci niedrobnokomórkowego raka płuca oraz mięsaka Kaposiego związanego z AIDS.	<u>Leczenie pierwszego rzutu w raku piersi:</u> w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną (50 mg/m ² pc.) paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu doksorubicyny. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m ² pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia. W leczeniu skojarzonym z	Zakażenia (głównie dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka), neurotoksyczność (głównie neuropatia obwodowa), bradykardia, niedociśnienie tętnicze, nudności	Finasowanie w ramach: katalogu chemioterapii c.47 Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
			nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli przez cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubuli w trakcie mitozy.		trastuzumabem zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m ² pc., podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii. <u>Leczenie drugiego rzutu w raku piersi:</u> Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m ² pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia. <u>Chemioterapia adjuwantowa raka piersi:</u> Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m ² pc. podawana przez 3 godziny co 3 tygodnie w czterech cyklach, po zakończeniu leczenia	wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych, łysienie, bóle stawów i mięśni, reakcje w miejscu podania (w tym obrzęk miejscowy, ból, rumień, stwardnienie, sporadycznie w wyniku wynaczynienia może wystąpić zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry i martwica skóry), znaczne zwiększenie aktywności AspAT oraz fosfatazy zasadowej.	

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
					antracykliną i cyklofosfamidem.		
Karboplatyna (np. Carboplatin-Ebewe®)	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, preparaty zawierające platynę. Kod ATC: L01XA02	27.10.1999 r. EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	Karboplatyna prowadzi do powstawania wiązań bocznych pomiędzy niciami dwóch sąsiadujących cząsteczek DNA i w obrębie tej samej nici DNA.	Zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego, zarówno jako lek pierwszego rzutu, jak i w przypadku, gdy inne leki okazały się nieskuteczne oraz drobnokomórkowy rak płuc.	Nieleczeni dorośli chorzy z prawidłową czynnością nerek powinni otrzymywać karboplatynę w dawce 400 mg/m ² pc. w postaci krótkotrwałej infuzji dożylniej (podawanej przez 15 do 60 min). Poszczególne cykle terapii można powtarzać po czterotygodniowej przerwie i (lub) gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi co najmniej 2000 komórek/mm ³ , a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm ³ .	Zakażenia, małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, nadwrażliwość, reakcja rzekomoanafilaktyczna, neuropatia obwodowa, parestezje, osłabienie odruchów ścięgnistych, zaburzenia czucia i smaku, zaburzenia widzenia (rzadkie przypadki utraty wzroku), ototoksyczność, zaburzenia układu krążenia, oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności, ból	Finasowanie w ramach: katalogu chemioterapii c.6 Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
						brzucha, łysienie, zaburzenia skóry, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz układu moczowo-płciowego, osłabienie, zmniejszony klirens kreatyniny, zwiększone stężenie mocznika i fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności AspAT, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszone stężenie sodu, potasu, wapnia i magnezu we krwi.	
Kapecytabina (np. Capecitabine Glenmark®)	Grupa farmakoterapeutyczna: antymetabolity, pochodne pirymidyny Kod ATC: L01BC06	b/d Glenmark Pharmaceutics s.r.o.	Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Wykazano, że metabolizm 5-FU w	W leczeniu uzupełniającym po leczeniu chirurgicznym raka okrężnicy w stadium III, w leczeniu raka jelita grubego (okrężnicy i/lub odbytnicy) z przerzutami, leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego	W przypadku leczenia skojarzonego z docetakselem w raku piersi z przerzutami, zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m ² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie	Zakażenie wirusem opryszczki, zapalenie części nosowej gardła, zakażenie dolnych dróg oddechowych, neutropenia, niedokrwistość, jadłowstręt, bezsenność, depresja, bóle głowy, letarg, zawroty głowy,	Finasowanie w ramach: katalogu chemioterapii c.5.a, c.5.b, c.5.c Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
			<p>szlaku anabolicznym blokuje reakcję metylacji kwasudeoksyurydylowego do kwasu tymidylowego, co wpływa na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek.</p>	<p>raka żołądka (w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny), w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego (przebyte leczenie powinno zawierać antracykliny) w skojarzeniu z docetakselem oraz w monoterapii chorych z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i antracyklinami podawanymi wg różnych schematów leczenia lub u chorych, u których dalsze leczenie</p>	<p>siedmiodniowa przerwa; dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie.</p>	<p>parestezie, zaburzenia smaku, zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie błon śluzowych oka, zakrzepowe zapalenie żył, duszność, krwawienie oraz płynotok z nosa, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, brzucha, hiperbilirubinemia, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwy, bóle kończyn, pleców, stawów, zmęczenie astenia.</p>	

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
				antracyklinami jest przeciwwskazane.			
Lapatynib (np. Tyverb®)	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej. Kod ATC: L01XE07	10.06.2008 r. Novartis Europharm Limited	Lapatynib to inhibitor wewnątrzkomórkowych domen kinazy tyrozynowej dla receptorów EGFR (ErbB1) i HER2 (ErbB2). Lapatynib hamuje wzrost komórek, który jest kontrolowany przez ww. receptory (w badaniach in vitro i modelach zwierzęcych).	Leczenie dorosłych chorych z HER2 dodatnim rakiem piersi, w skojarzeniu z kapecytabiną, trastuzumabem lub inhibitorem aromatazy.	<u>LAP+KAP:</u> rekomendowana dawka LAP to 1250 mg raz na dobę, w leczeniu ciągłym ²⁰ . <u>LAP+TRA:</u> rekomendowana dawka LAP to 1000 mg raz na dobę, w leczeniu ciągłym ²¹ . <u>LAP+inhibitor aromatazy:</u> rekomendowana dawka LAP to 1500 mg raz na dobę, w leczeniu ciągłym.	Anoreksja, bezsenność, bóle głowy, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca, uderzenia gorąca, krwawienia z nosa, kaszel, duszność, biegunka, nudności, wymioty, dyspepsja, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, ból brzucha, hiperbilirubinemia, hepatotoksyczność, wysypka, suchość skóry, zespół dłoniowo-podeszwy, łysienie, świąd, bóle kończyn, ból pleców, bóle stawów,	Finasowanie w ramach: programu lekowego B.9.FM Poziom odpłatności: bezpłatny

²⁰ Zalecana dawka KAP to 2000 mg/m² pc. /dobę, przyjmowane w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin, w dniach 1-14 w cyklach 21 dniowych.

²¹ Zalecana dawka TRA to 4 mg/kg podane w postaci dożylniej dawki nasycającej, a następnie 2 mg/kg dożylnie, raz na tydzień.

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
						zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia.	
Trastuzumab emtanzyna (np. Kadcyła®)	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC14	15.11.2013 r. Roche Registration GmbH	Jest to koniugat leku chemicznego i przeciwciała skierowanego przeciw HER2 – trastuzumabu. Trastuzumab jest humanizowanym przeciwciałem anti-HER2 IgG1, natomiast emtanzyna jest kompleksem MCC-DM1. Po połączeniu z HER2, trastuzumab emtanzyna ulega internalizacji za pośrednictwem receptora, a następnie degradacji lizosomalnej, powodując uwolnienie katabolitów zawierających DM1.	Stosowany w monoterapii u chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi zarówno we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, (po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anti-HER2) oraz w raku piersi z przerzutami u chorych, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksoidem (w połączeniu lub oddzielnie).	Rekomendowana dawka to 3,6 mg/kg masy ciała podawane w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy). Dawkę początkową należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew produktu był dobrze tolerowany, kolejne dawki można podawać w 30-minutowych wlewach. We wczesnym stadium raka piersi chorzy powinni otrzymać łącznie 14 cykli, natomiast w raku piersi z przerzutami do czasu progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.	Zakażenie układu moczowego, małopłytkowość, niedokrwistość, nadwrażliwość na produkt leczniczy, hipokaliemia, bezsenność, neuropatia obwodowa, ból głowy, zespół suchego oka, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, zwiększone łzawienie, dysfunkcja lewej komory serca, krwawienia (w tym z nosa), kaszel, duszność, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból brzucha, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka, świąd	Finasowanie w ramach: programu lekowego B.9.FM Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
						skóry, łysienie, zaburzenia paznokci, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pokrzywka, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, mięśni, zmęczenie, gorączka, osłabienie, reakcje związane z wlewem.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich ChPL i *Obwieszczenia MZ*

7. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W chorobach onkologicznych efektywność kliniczną nowych interwencji ocenia się najczęściej, opierając się na takich punktach końcowych, jak czas przeżycia całkowitego (OS) oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) [Władysiuk 2014].

Czas przeżycia całkowitego definiuje się jako czas, który upłynął od randomizacji do wystąpienia zgonu. OS ocenia się zazwyczaj za pomocą krzywych przeżycia. Metody analizy przeżycia całkowitego umożliwiają oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia lub zgonu w poszczególnych punktach czasowych, przy uwzględnieniu danych dotyczących chorych, którzy z różnych przyczyn przedwcześnie zakończyli udział w badaniu. Przeżycie całkowite jest punktem końcowym o wysokiej istotności klinicznej [Władysiuk 2014].

PFS jest drugim najczęściej wykorzystywanym punktem końcowym w ocenie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych i zdefiniowany jest zazwyczaj jako czas pomiędzy randomizacją oraz wystąpieniem złożonego punktu końcowego, obejmującego progresję choroby lub zgon. Definicja PFS obejmuje progresję nowotworu, która nie zawsze w sposób bezpośredni wpływa na stan zdrowia i samopoczucia chorego, przez co stanowi czasami jedynie zastępczy punkt końcowy [Władysiuk 2014].

Dodatkowo w badaniach onkologicznych czasami przedstawia się czas do wystąpienia progresji choroby (TTP), oceniany na podstawie prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby w poszczególnych momentach okresu obserwacji. Pozostałe oceniane zastępcze

punkty końcowe obejmują m.in. czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia i częstość występowania odpowiedzi na leczenie [Władysiuk 2014].

OS jest obiektywnym i łatwo mierzalnym punktem końcowym, jednak jego wiarygodna ocena wymaga dużej populacji chorych, długiego okresu obserwacji oraz jest zaburzana przez procedurę *cross-over* i kolejne linie leczenia. Zgodnie z przeglądem systematycznym *Saad 2009*, którego celem była ocena częstości stosowania różnych pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniach dotyczących zaawansowanego raka piersi, w większości badań wnioskowanie przeprowadzono na podstawie zastępczych punktów tj. czas przeżycia wolnego od progresji choroby, czas do wystąpienia progresji choroby, czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia. Związek pomiędzy OS a punktami mierzącymi progresję choroby (PFS/TTP) zależy od typu nowotworu, stanu jego zaawansowania oraz linii leczenia [Władysiuk 2014].

Według *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych* opublikowanych przez EMA w 2017 roku w przypadku badań onkologicznych akceptowalnym pierwszorzędowym punktem końcowym jest OS, PFS, czas przeżycia wolnego od choroby oraz wskaźnik wyleczeń. Wybór pierwszorzędowego punktu końcowego zależy od toksyczności ocenianej terapii tj. oczekiwanej długości przeżycia chorych po progresji, dostępnej terapii w kolejnej linii leczenia, częstości występowania ocenianej jednostki chorobowej. Jeśli jako pierwszorzędowy punkt końcowy wskazano PFS, to OS powinien być oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy i odwrotnie. W ramach drugorzędowych punktów końcowych należy przedstawić dane dotyczące ORR, czasu trwania odpowiedzi na leczenie i częstości występowania stabilizacji choroby [EMA 2017].

W ramach *Analizy klinicznej* dla leku Tukysa® (tukatynib) stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te

umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami określonymi w *Wytycznych AOTMiT* ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według *Wytycznych AOTMiT* walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

W *Wytycznych AOTMiT* nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatora.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenia MZ] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.1 [Higgins 2020].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności.

9. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Tukysa® (tukatynib), wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określający ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 15.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi o statusie HER2+, którzy otrzymali co najmniej dwa schematy leczenia anty-HER2 w przeszłości Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego <i>leczenie chorych na raka piersi tukatynibem</i> .	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni.
Interwencja	Tukatynib w skojarzeniu z trastazumabem i kapecytabiną stosowany zgodnie z ChPL.	Inna niż wymieniona.
Komparatory²²	Jako komparatory wskazano: <ul style="list-style-type: none"> • LAP+KAP; • T-DM1; • KAP; • WIN; Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

²² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	
Metodyka ²³	Opracowania wtórne (przeeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²⁴)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe	Niezgodne z założonymi
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby; przeżycie całkowite; odpowiedź na leczenie; jakość życia; profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

²³ nie uwzględniano pojedynczych ramion z badań

²⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

10. Załączniki

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

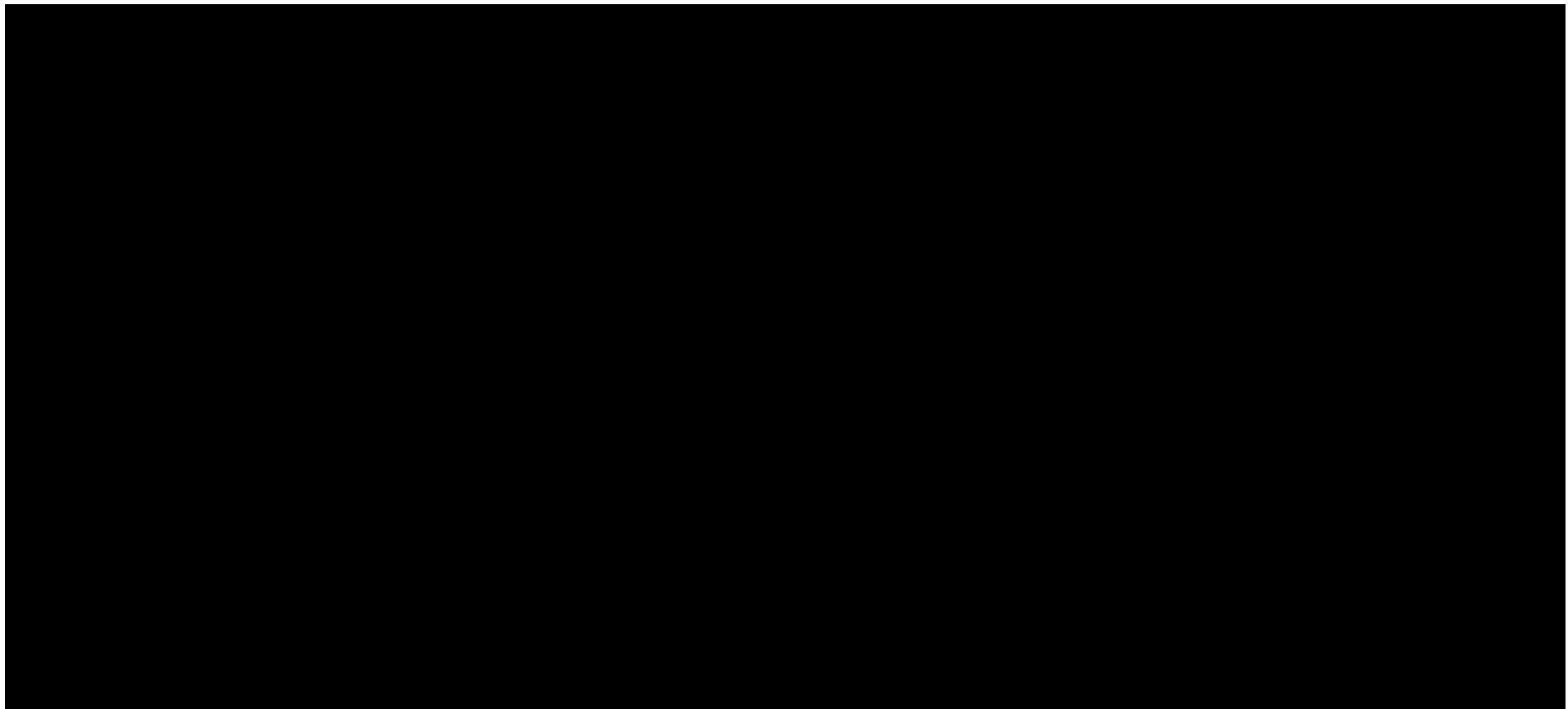
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 21.
 Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 6.

11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów piersi wg WHO	14
Tabela 2. Ocena stopnia histologicznej złośliwości na podstawie klasyfikacji <i>Nottingham Histologic Grade [Blooma-Richardsona-Scarffa w modyfikacji Elstona i Ellisa]</i>	17
Tabela 3. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie surogatów immunohistochemicznych	18
Tabela 4. Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi [Maurer 2018, PTOK 2020, Szczeklik 2020].....	20
Tabela 5. Kategorie końcowych wniosków według systemu BIRADS [PTOK 2020].....	23
Tabela 6. Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO	24
Tabela 7. 5-letnie względne wskaźniki przeżycia według SEER dla raka piersi u kobiet, ze względu na podtyp choroby i stadium w momencie rozpoznania (2012-2018)	27
Tabela 8. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia HER-2 dodatniego raka piersi	35
Tabela 9. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przerzutów mózgowych w HER2-dodatnim raku piersi	45
Tabela 10. Schematy leczenia dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi w Polsce.....	53
Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Tukysa®	58
Tabela 12. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla tukatynibu wydanych przez zagraniczne organizacje	64
Tabela 13. Schematy leczenia dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi w Polsce.....	75

**Tabela 14. Charakterystyka substancji wskazanych jako komparatory dla tukatynibu
w leczeniu chorych z populacji docelowej.....76**

Tabela 15. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji92

[Redacted content]

Tabela 21. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem
MZ*.....101

13. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
ACS 2018	Understanding a Breast Cancer Diagnosis, The American Cancer Society, https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8580.00.pdf (data dostępu: 17.03.2022 r.)
Baffert 2013	Baffert S., Cottu P., Kirova Y. I in. reatment patterns, clinical outcomes and health care costs associated with her2-positive breast cancer with central nervous system metastases: a French multicentre observational study. BMC Health Serv Res 2013; 13, 456
Blackwell 2010	Blackwell KL., Burstein HJ., Storniolo AM. i in. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2010;28(7):1124-30
Blackwell 2012	Blackwell KL., Burstein HJ., Storniolo AM. i in. Overall Survival Benefit With Lapatinib in Combination With Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results From the EGF104900 Study. Journal of Clinical Oncology. 2012; 30:21, 2585-2592
Brezden-Masley 2021	Brezden-Masley C., Fathers KE., Coombes M. I in. A population-based study examining the epidemiology, treatment patterns and resource utilization by stage in Ontario patients with HER2+ breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 2021; 185:507–515
Brosnan 2018	Brosnan E.M., Anders C.K. i in., Understanding patterns of brain metastasis in breast cancer and designing rational therapeutic strategies Ann Transl Med. 2018; 6(9): 163
Brouckaert 2017	Brouckaert O., Rudolph A., Laenen A., i in., Reproductive profiles and risk of breast cancer subtypes: a multi-center case-only study. Breast Cancer Res. 2017; 19(1):119
Cacho-Diaz 2018	Cacho-Diaz B., Spinola-Marono H., Arrieta VA. i in. Diagnosis of brain metastases in breast cancer patients resulting from neurological symptoms. Clin Neurol Neurosurg. 2018;173:61-64.
Cancer.Net	Cancer.Net. Breast cancer - metastatic: statistics. 2019., https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-metastatic/statistics . (data dostępu: 21.03.2022 r.)
Cardoso 2018	Cardoso F, Spence D, Mertz S, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). Breast. 2018; 39:131-8
Cheng 2007	Cheng X., Hung MC. Breast cancer brain metastases. Cancer Metastasis Rev. 2007;26(3-4):635-43
ChPL Capecitabine Glenmark®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Glenmark®, https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/28454/characteristic (data dostępu: 18.03.2022 r.)
ChPL Carboplatin Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Ebewe®, https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9027/characteristic (data dostępu: 18.03.2022 r.)
ChPL Docetaxel-Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel-Accord®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 18.03.2022 r.)
ChPL Kadcyła®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kadcyła®, https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/kadcyla.pdf (data dostępu: 18.03.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Paclitaxel Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Ebewe®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17364/characteristic (data dostępu: 18.03.2022 r.)
ChPL Tyverb®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tyverb®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 18.03.2022 r.)
ChPL Tukysa®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tukysa®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.03.2022 r.)
ChPL Vinorelbine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vinorelbine Accord®, file:///C:/Users/CE3/Downloads/Charakterystyka-37020-20181207000000-6146_A-20190209001940%20(1).pdf (data dostępu: 18.03.2022 r.)
Danesh 2014	Danesh M, Belkora J, Volz S, & Rugo HS. Informational needs of patients with metastatic breast cancer: what questions do they ask, and are physicians answering them? <i>J Cancer Educ.</i> 2014;29:175-180.
Darlix 2019	Darlix A., Louvel G., Fraisse J. i in. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. <i>Br J Cancer.</i> 2019;121(12):991-1000
De Paz Arias 2016	De Paz Arias L., Garcia Teijido P., Servitja S. i in. CASCADE study: pronounced decline in treatment efficacy through the metastatic life of breast cancer patients. <i>Japanese Society of Medical Oncology</i> 2016; 27
EMA 2017	European Medicines Agency, Guideline on the clinical evaluation of anticancer 6 medicinal products, 22 September 2017, 1-43
EMA 2021	European Medicines Agency, Assessment report -Tukysa, 10 December 2020, 1-148
Forero-Torres 2020	Forero-Torres A., Ruthwik Anupindi V., Yeaw J. i in., The economic burden of HER2-targeted therapy among metastatic breast cancer patients, <i>Cancer Res</i> (2020) 80 (4_Supplement): 18-17
Gabos 2006	Gabos Z., Sinha R., Hanson J. i in. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2006.;24(36): 5658-63
Gao 2020	Gao C., Wang F., Suki D. i in. Effects of systemic therapy and local therapy on outcomes of 873 breast cancer patients with metastatic breast cancer to brain: MD Anderson Cancer Center experience. <i>Int J Cancer.</i> 2021;148(4):961-970
GBD 2019	https://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool ; (data dostępu: 28.04.2022 r.)
GLOBOCAN 2020	Globocan. Breast Cancer Fact Sheet. 2020., https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf (data dostępu: 18.03.2022 r.)
Gong 2017	Gong Y., Liu YR., Ji P. i in. Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study. <i>Sci Rep.</i> 2017; 7: 45411
Higgins 2020	Higgins J.P.T., Thomas J., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> , Version 6.1, 2020, https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu 18.03.2022 r.)
Holleczek 2019	Holleczek B., Stegmaier C., Radosa JC. i in. Risk of loco-regional recurrence and distant metastases of patients with invasive breast cancer up to ten years after diagnosis - results from a registry-based study from Germany. <i>BMC Cancer.</i> 2019;19(1):520
Howlander 2014	Howlander N., Altekrose SF., Li CI. i in. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2014;106(5):dju055

Referencja	Opis bibliograficzny
Hurvitz 2019	Hurvitz SA., O'Shaughnessy J., Mason G. i in. Central Nervous System Metastasis in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Patient Characteristics, Treatment, and Survival from SystHERs. Clin Cancer Res. 2019;25(8):2433-2441
Ignatov 2018	Ignatov A., Eggemann H., Burger E. i in. Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. J Cancer Res Clin Oncol. 2018;144(7):1347-1355
Karasińska 2003	Karasińska L., Jassem J. Kliniczne znaczenie zaburzeń HER2 w raku piersi z uwzględnieniem metod ich oznaczania, Journal of Oncology. 2003; 53(1):68-73
Killelea 2016	Killelea BK., Chagpar AB., Horowitz NR. i in. Characteristics and treatment of Her2 positive breast cancer: 43,485 cases from the National Cancer Database (NCDB) treated in 2010 and 2011, The American Journal of Surgery, 2016
Kim 2017	Kim ES., Bruinooge SS., Roberts S. i in. Broadening Eligibility Criteria to Make Clinical Trials More Representative: American Society of Clinical Oncology and Friends of Cancer Research Joint Research Statement. J Clin Oncol. 2017;35(33):3737-3744
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 18.03.2022 r.)
Komen 2019	Komen S., Metastatic breast cancer. 2018. https://ww5.komen.org/BreastCancer/MetastaticBreastCancerIntroduction.html . (data dostępu: 18.03.2022 r.)
Le Scodan 2011	Le Scodan R., Jouanneau L., Massard C. i in. Brain metastases from breast cancer: prognostic significance of HER-2 overexpression, effect of trastuzumab and cause of death. BMC Cancer 2011; 11, 395
Lin 2004	Lin NU., Bellon JR., Winer EP. CNS Metastases in Breast Cancer. J Clin Oncol, 2004; 22(17):3608-3617
Lin 2017	Lin NU., Prowell T., Tan AR. i in. Modernizing Clinical Trial Eligibility Criteria: Recommendations of the American Society of Clinical Oncology-Friends of Cancer Research Brain Metastases Working Group. J Clin Oncol. 2017;35(33):3760-3773
Lindegger 2020	Lindegger N, Ike C, Schwartz N, et al. Real-world outcomes among HER2+ metastatic breast cancer patients with brain metastases. Presented at the ESMO Virtual Congress 2020; 19-21 September. 2020
Lindman 2018	Lindman H, Szilcz M, Freilich J, et al. Treatment patterns and outcomes of different subtypes of metastatic breast cancer patients in a Swedish real world setting with a focus on HER2-/HR+ subtype. P1-16-10. Presented at 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX; December. 2018
Lobbezoo 2013	Lobbezoo DJ., van Kampen RJ., Voogd AC. i in. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. Breast Cancer Res Treat. 2013;141(3):507-14
Lobbezoo 2015	Lobbezoo DJ., van Kampen RJ., Voogd AC, i in., Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? Br J Cancer. 2015; 112(9):1445-51
Louie 2013	Louie E., Chen XF., Coomes A. i in. Neurotrophin-3 modulates breast cancer cells and the microenvironment to promote the growth of breast cancer brain metastasis. Oncogene. 2013;32(35):4064-77
Łukasiewicz 2021	Łukasiewicz S., Czezelewski M., Forma A. i in., Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. Cancers. 2021; 13(17): 4287
Malmgren 2018	Malmgren J., Hurlbert M., Atwood M. i in. Examination of a paradox: recurrent metastatic breast cancer incidence decline without improved distant disease survival: 1990-2011. Breast cancer research and treatment, 2019; 174(2), 505–514

Referencja	Opis bibliograficzny
Maurer 2018	Maurer C., Tulpin L., Moreau M. i in. Risk factors for the development of brain metastases in patients with HER2-positive breast cancer. <i>ESMO Open</i> . 2018;3(6):e000440
Mariotto 2017	Mariotto A., Etzioni R., Hurlbert M., i in., Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> . 2017; 26(6):809-15
Mariotto 2018	Mariotto AB., Zou Z., Zhang F. i in. Can We Use Survival Data from Cancer Registries to Learn about Disease Recurrence? The Case of Breast Cancer. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> . 2018;27(11):1332-1341
McClelland 2015	McClelland SI., Holland KJ., Griggs JJ. Quality of life and metastatic breast cancer: the role of body image, disease site, and time since diagnosis. <i>Qual Life Res</i> . 2015;24(12):2939-43
Modi 2020	Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer <i>NEJM</i> . 2020; 382(7):610-21.
Musolino 2011	Musolino A., Cicolallo L., Panebianco M. i in. Multifactorial central nervous system recurrence susceptibility in patients with HER2-positive breast cancer: epidemiological and clinical data from a population-based cancer registry study. <i>Cancer</i> . 2011;117(9):1837-46
NCI 2022	Breast Cancer Treatment, National Cancer Institute 2022, https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq (data dostępu: 21.03.2022 r.)
NSBC 2021	OncoLink Team. Nottingham Score for Breast Cancer, 2021. https://www.oncolink.org/print/pdf/3536?print_3536.pdf , (data dostępu: 28.04.2022 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
Pasquier 2020	Pasquier D., Darlix A., Louvel G. i in. Treatment and outcomes in patients with central nervous system metastases from breast cancer in the real-life ESME MBC cohort. <i>Eur J Cancer</i> . 2020; 125:22-30
Pérol 2019	Pérol D., Robain M., Arveux P. i in. The ongoing French metastatic breast cancer (MBC) cohort: the example-based methodology of the Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME). <i>BMJ Open</i> . 2019;9(2):e023568
Press 2017	Press DJ., Miller ME., Liederbach E. i in. De novo metastasis in breast cancer: occurrence and overall survival stratified by molecular subtype. <i>Clin Exp Metastasis</i> . 2017;34(8):457-465
Reyes 2019	Reyes C., Engel-Nitz N.M., DaCosta Byfield S. i in., Cost of Disease Progression in Patients with Metastatic Breast, Lung, and Colorectal Cancer, <i>Oncologist</i> . 2019; 24(9): 1209–1218
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Seebacher 2019	Seebacher NA., Stacy AE., Porter GM. i in. Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies. <i>J Exp Clin Cancer Res</i> . 2019;38(1):156
SEER 2018	The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute 2018
Seoane 2014	Seoane J., De Mattos-Arruda L. Brain metastasis: new opportunities to tackle therapeutic resistance. <i>Mol Oncol</i> . 2014;8(6):1120-31

Referencja	Opis bibliograficzny
Steinmann 2020	Steinmann D., Vordermark D., Gerstenberg W. i in. Quality of Life Working Group of the German Radiation Oncology Society (DEGRO). Quality of life in patients with limited (1-3) brain metastases undergoing stereotactic or whole brain radiotherapy: A prospective study of the DEGRO QoL working group. <i>Strahlenther Onkol.</i> 2020;196(1):48-57
Stemmler 2007	Stemmler HJ., Schmitt M., Willems A. i in. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier. <i>Anti-cancer Drugs.</i> 2007;18(1):23-28
Sung 2021	Sung H., Ferlay J., Siegel RL. i in. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. <i>CA Cancer J Clin.</i> 2021;71(3):209-249
Sussell 2020	Sussell J.A., Sheinson D., Wu N. i in., HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study of Healthcare Costs in the Targeted-Therapy Age, <i>Adv Ther.</i> 2020 Apr;37(4):1632-1645
Swain 2014	Swain SM., Baselga J., Miles D. i in. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. <i>Ann Oncol.</i> 2014;25(6):1116-21
Szczeklik 2020	Szczeklik A., Interna Szczeklika 2020, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2020, wyd.11
Trogdon 2020	Trogdon J., Liu X., Reeder-Hayes K., i in., Productivity costs associated with metastatic breast cancer in younger, midlife, and older women. <i>Cancer.</i> 2020
U.S. DHHS 2019	Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Brain Metastases Guidance for Industry, 2020, https://www.fda.gov/media/121317/download (data dostępu: 18.03.2022 r.)
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
van Maaren 2019	van Maaren MC., de Munck L., Strobbe LJA. i in. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. <i>Int J Cancer.</i> 2019;144(2):263-272
Vidal 2020	Vidal G.A., Debusk K., Gautam S. i in. Occurrence of brain metastasis and treatment patterns among patients with HER2-positive metastatic breast cancer. <i>Annals of Oncology.</i> 2020;31:S78
Witzel 2018	Witzel I., Laakmann E., Weide R. i in. Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry, <i>European Journal of Cancer,</i> 2018; 102:1-9
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2014, tom 10, nr 3, 138 –145
Wu 2017	Wu Q., Li J., Zhu S. i in. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. <i>Oncotarget.</i> 2017;8(17):27990-27996
Xie 2019	Xie J., Xu Z. A Population-Based Study on Liver Metastases in Women with Newly Diagnosed Breast Cancer. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers</i> 2019; 28 (2): 283–292
Xiong 2018	Xiong Z., Deng G., Huang X. i in. Bone metastasis pattern in initial metastatic breast cancer: a population-based study. <i>Cancer Manag Res.</i> 2018; 10: 287-295
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ASCO 2018	American Society of Clinical Oncology, Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update, <i>J Clin Oncol</i> 36:2736-2740

Referencja	Opis bibliograficzny
ASCO 2018a	American Society of Clinical Oncology, Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update, J Clin Oncol 36:2804-2807.
CADTH 2021	CADTH Reimbursement Recommendation - Tucatinib (Tukysa), 2021, https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0243%20Tukysa%20-%20CADTH%20Final%20Rec_Final.pdf (data dostępu: 27.01.2023 r.)
CCA 2014	CNS metastases in women with secondary breast cancer. Recommendations for the management of central nervous system (CNS) metastases in women with secondary breast cancer, Cancer Australia 2014, https://www.canceraustralia.gov.au/sites/default/files/guidelines/cns_metastases_in_women_with_secondary_breast_cancer.pdf (data dostępu: 21.03.2022 r.)
EANO 2017	Soffietti R., Abacioglu U., Baumert B. i in. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). Neuro-Oncology, 2017; 19(2), 162–174
ESMO 2021	European Society for Medical Oncology, ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer, Annals of Oncology 2021
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, Central Nervous System Cancers 2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf (data dostępu: 18.03.2022 r.)
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer 2022 version 4, June 2022
G-BA 2021	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL) Annex XII - Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Tucatinib (breast cancer, HER2-positive, at least 2 prior therapies, combination with trastuzumab and capecitabine), 2021, https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5000/2021-09-02_AM-RL-XII_Tucatinib_D-654_EN.pdf , (data dostępu: 21.03.2022 r.)
G-BA 2021a	Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Tucatinib (breast cancer, HER2-positive, at least 2 prior therapies, combination with trastuzumab and capecitabine), 2021, https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7817/2021-09-02_AM-RL-XII_Tucatinib_D-654_TrG_EN.pdf , (data dostępu: 21.03.2022 r.)
HAS 2021	HAS, Transparency Committee Summary, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/tukysa_020621_summary_ct19172.pdf (data dostępu: 31.01.2023 r.)
NICE 2021	NICE, Managing advanced breast cancer, NICE Pathways 2021
NICE 2022	Tucatinib with trastuzumab and capecitabine for treating HER2-positive advanced breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies, 2022, https://www.nice.org.uk/guidance/ta786/resources/tucatinib-with-trastuzumab-and-capecitabine-for-treating-her2positive-advanced-breast-cancer-after-2-or-more-antiher2-therapies-pdf-82611560195269 ; (data dostępu: 6.05.2022 r.)
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Rak piersi. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, 2020, 1-60
SMC 2021	SMC, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6591/tucatinib-tukysa-final-december-2021docx-for-website.pdf (data dostępu: 21.03.2022 r.)
ZIN 2022	ZIN, Package advice tucatinib (Tukysa®), https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2022/01/17/package-advice-tucatinib-tukysa (data dostępu: 31.01.2023 r.)

