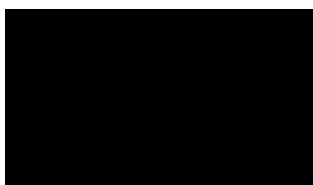




**ENHERTU® (TRASTUZUMAB DERUKSTKAN, PROSZEK
DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI)
W LECZENIU CHORYCH Z NIEOPERACYJNYM
LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI Z NISKĄ EKSPRESJĄ
HER2, [REDAKTOWANE]**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, październik 2023

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
STRESZCZENIE	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	16
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	17
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO	20
2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I PROFILAKTYKA RAKA PIERSI	25
2.3. EPIDEMIOLOGIA RAKA PIERSI	29
2.4. OBJAWY I POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE W RAKU PIERSI	37
2.5. ROKOWANIE W RAKU PIERSI.....	44
2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA RAKA PIERSI ORAZ OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA.....	46
2.7. METODY LECZENIA RAKA PIERSI	51
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. practice guidelines).....	63
2.9. LECZENIE RAKA PIERSI W POLSCE – PRZEGLĄD OPCJI REFUNDOWANYCH	90
2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z RAKIEM PIERSI	96
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	97
3.1. WSKAZANIA DO STOSOWANIA	97
3.2. MECHANIZM DZIAŁANIA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI	98
3.3. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU U CHORYCH Z RAKIEM PIERSI Z NISKĄ EKSPRESJĄ HER2.....	100
3.4. DOSTĘP DO LECZENIA TRASTUZUMABEM DERUKSTEKANEM W KONTEKŚCIE NIEZASPOKOJONYCH POTRZEB MEDYCZNYCH PACJENTÓW Z RAKIEM PIERSI	104
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	106
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	114
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI.....	115
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	115
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI FINANSOWYCH ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	116
7. BIBLIOGRAFIA	122
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	130
9. ANEKS	132
9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	132
9.2. KLASYFIKACJA RAKA PIERSI – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE.....	168
9.3. LECZENIE RAKA PIERSI – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE	173
10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	183

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AGO	ger. <i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</i> ; Grupa Robocza ds. Ginekologii Onkologicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BCT	ang. <i>Breast conserving therapy</i> ; Leczenie z oszczędzeniem piersi
BRCA	ang. <i>Breast cancer susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CA125	ang. <i>Carcinoma antigen 125</i> ; Marker raka jajnika
CDK	ang. <i>Cyclin-dependent kinase</i> ; Kinaza zależna od cyklin
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CTH	Chemioterapia
DCIS	ang. <i>Ductal carcinoma in situ</i> ; Rak przewodowy <i>in situ</i>
DXd	Derukstekan
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EGFR	ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> ; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EORTC	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> ; Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka
ER	Receptor estrogenowy
ER+	Rak piersi ER-dodatni, tj. wykazujący ekspresję receptorów estrogenowych
ER-	Rak piersi ER-ujemny, tj. nie wykazujący ekspresji receptorów estrogenowych
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
ESO	ang. <i>European School of Oncology</i> ; Europejska Szkoła Onkologii
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>
G-Ba	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
GR	ang. <i>Grades of recommendation</i> ; Stopnie rekomendacji w skali Oxford

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HER2	ang. <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> ; Receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
HER2+	Rak piersi HER2-dodatni, tj. wykazujący ekspresję receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu 2
HER2-	Rak piersi HER2-ujemny, tj. nie wykazujący ekspresji receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu 2
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
HT	Hormonoterapia
GnRH	ang. <i>Gonadotropin-releasing hormone</i> ; Hormon uwalniający gonadotropinę
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10
IHC	Badanie immunohistochemiczne
ICI	ang. <i>Immune checkpoint inhibitors</i> ; Inhibitory immunologicznych punktów kontroli
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
ISH	Hybrydyzacja <i>in situ</i>
i.v.	łac. <i>intra vene, intravenosus</i> ; Dożylnie
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCIS	ang. <i>Lobular carcinoma in situ</i> ; Rak zrazikowy <i>in situ</i>
LHRH	ang. <i>Luteinizing-hormone-releasing hormone</i> ; Luliberyna - hormon uwalniający lutropinę czyli hormon luteinizujący
LN+	Pozytywne (zajęte) węzły chłonne
LN-	Negatywne (niezajęte) węzły chłonne
LoE	ang. <i>Oxford Levels of Evidence</i> ; Poziom dowodów w skali Oxford
MMG/MG	Mammografia
MR	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Rezonans magnetyczny
mTOR	ang. <i>Mammalian target of rapamycin</i> ; Tzw. ssaczy cel rapamycyny; kinaza serynowo-treoninowa
Mutacje somatyczne BRCA (sBRCA)	Mutacje genu <i>BRCA</i> występujące w części komórek ciała, nabyte w ciągu życia, zwykle nie stwierdza się tych mutacji w komórkach rozrodczych organizmu
Mutacje germinalne BRCA (dziedziczne; gBRCA)	Mutacje genu <i>BRCA</i> obecne we wszystkich komórkach ciała, w tym w komórkach rozrodczych, są przekazywane z pokolenia na pokolenie
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną (wydająca wytyczne praktyki klinicznej)
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health System</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NOS	Rak nieokreślony
ORR	ang. <i>Objective response rate</i> ; Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
PARP	Polimeraza poli (ADP-rybozy)
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
pCR	ang. <i>Pathological complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie w badaniu patologicznym
PD-L1	ang. <i>Programmed death ligand 1</i> ; Ligand receptora programowanej śmierci 1
PET	ang. <i>Positron emission tomography</i> ; Pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>Progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
PgR	Receptor progesteronowy
PgR+	Rak piersi PR-dodatni, tj. wykazujący ekspresję receptorów progesteronowych
PgR-	Rak piersi PR-ujemny, tj. nie wykazujący ekspresji receptorów progesteronowych
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
p.o.	łac. <i>per os</i> ; Doustnie
pNR	ang. <i>Pathological no response</i> ; Brak odpowiedzi na leczenie w badaniu patologicznym
pPR	ang. <i>Pathological partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie w badaniu patologicznym
PR	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach
RK	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
RP	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
RT	Radioterapia
RTG	Badanie rentgenowskie
SERD	ang. <i>Selective estrogen receptor degraders/downregulators</i> ; Selektywny deregulator receptora estrogenowego
SERM	ang. <i>Selective estrogen receptor modulators</i> ; Selektywne modulatory receptora estrogenowego
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytucznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
TFI	ang. <i>Therapy-free interval</i> ;

Enhertu® (trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Przerwa bez terapii
TK	Tomografia komputerowa
TNBC	ang. <i>Triple negative breast cancer</i> ; Trójujemny rak piersi (potrójnie receptorowo ujemny rak piersi)
UPRLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Skala wizualno-analogowa do oceny natężenia bólu
VEGF	ang. <i>Vascular endothelial growth factor</i> ; Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do produktu leczniczego Enhertu® (zawierającego trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowanego, w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 (ang. *HER2-low*), [REDACTED]

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Enhertu® w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50” [1].

Podsumowanie schematu PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową, którą stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego Programu lekowego B.9.FM [1];

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podawanie trastuzumabu derukstekanu w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Enhertu® [2] i w proponowanym programie lekowym [1];

(C) komparatory (refundowane interwencje alternatywne), którymi będą:

- w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) - standardowa chemioterapia (CTH) jednolekowa;
- w subpopulacji pacjentów bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-):
 - główny komparator - sacytuzumab gowitekany;
 - dodatkowy komparator - standardowa chemioterapia jednolekowa;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie): z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia warunkowanej stanem zdrowia oraz profilu bezpieczeństwa.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Opis problemu zdrowotnego

Rak gruczołu sutkowego (ICD-10: C50), potocznie zwany rakiem piersi, to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów mlekowych lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo, dając przerzuty do węzłów chłonnych i odległych narządów (płuc, wątroby, kości a nawet mózgu), za pośrednictwem naczyń chłonnych lub krwionośnych [3], [4].

Rak piersi jest heterogenną grupą nowotworów różniących się obrazem morfologicznym, charakterystyką molekularną, stopniem ekspresji określonych receptorów, przebiegiem klinicznym, rokowaniem oraz podatnością na określone metody leczenia [4], [6]. Klasyfikacji raka piersi dokonuje się na podstawie badania klinicznego i obrazowego (klasyfikacja kliniczna) oraz badania mikroskopowego (klasyfikacja patologiczna), które jest bezwzględnym warunkiem rozpoczęcia terapii. Niemniej, klasyczna klasyfikacja morfologiczna nie oddaje w pełni charakteru nowotworu w odniesieniu do możliwego przebiegu choroby (rokowania) oraz odpowiedzi na określone leczenie [4].

Rozwój biologii molekularnej i wprowadzenie nowoczesnych technik badawczych umożliwiło wyróżnienie szeregu molekularnych podtypów raka piersi. Klasyfikacja raka piersi na podstawie cech molekularnych w większym stopniu niż dotychczas stosowany podział histologiczny, umożliwiła wdrożenie skutecznego, indywidualnego leczenia chorych [6].

Niektóre z guzów piersi pojawiają się i rozwijają pod wpływem hormonów płciowych, naturalnie występujących w organizmie – estrogeny i progesteronu. Te nowotwory mają na swojej powierzchni dużą liczbę receptorów hormonalnych (HR) - estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR), do których przyłączają się hormony, w celu stymulowania wzrostu guza. Innymi ważnymi czynnikami molekularnymi, które mają wpływ na pojawienie się guza są receptory ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*; HER2). HER2 jest w szczególności odpowiedzialny za regulację wzrostu, przeżycia i różnicowania komórek poprzez inicjację wielu szlaków przekazywania sygnału, w tym 3-kinazy 4,5-bisfosforanu fosfatydyloinozytolu (PI3K) /kinazy białkowej B (AKT) i białka mięsaka szczura (Ras)/kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK) [14], [15], [16]. Gen *HER2* działa jako onkogen w przypadku raka; amplifikacja genu powoduje nadekspresję białka HER2 i raka piersi HER2-dodatniego (HER2+). Guzy HER2+ stanowią około 15–30% nowotworów piersi i generalnie wiążą się ze złym rokowaniem [17], [18]. Przebieg raka piersi HER2+ jest bardziej agresywny i wiąże się z krótszą oczekiwaną długością życia [19] i zwiększonym ryzykiem rozwoju wtórnego lub kolejnego raka, w porównaniu z innymi podtypami raka piersi [20].

Tradycyjnie rozróżnia się raki piersi HER2-dodatnie i HER2-ujemne przy zastosowaniu dwóch metod:

- oceny ekspresji HER2 za pomocą testów immunohistochemicznych (IHC);
- amplifikacji genu HER2 za pomocą hybrydyzacji in situ (ISH), w tym fluorescencyjnej (FISH) [21], [56], [57].

Zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją, guzy z wynikiem IHC 0, 1+ oraz z wynikiem IHC 2+/ISH– uznawane są za nowotwory HER2-ujemne, podczas gdy guzy z wynikiem +3 w badaniu IHC lub amplifikacją genu HER2 (wynikiem ISH+) są uznawane za guzy HER2-dodatnie [21].

Biorąc pod uwagę stopień ekspresji receptorów estrogenowych (ER), progesteronowych (PgR) oraz nadekspresję białka receptorowego HER2/amplifikację genu *HER2*, raka piersi w szerokim ujęciu można podzielić na:

- raka potrójnie ujemnego, zwanego TNBC lub HER2-/ER-/PgR-, cechującego się brakiem receptorów HER2, estrogenowych i progesteronowych;
- raka HER2+/ER+/PgR+, cechującego się brakiem receptorów HER2, ale z ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych;
- raka HER2- z obecnością receptorów hormonalnych ER+/PgR+ lub bez ich obecności ER-/PgR- [4].

Niemniej jednak najnowsze badania wykazały, że na błonie komórkowej raków piersi z oceną IHC 1+ i 2+ występuje od 100 000 do 500 000 cząsteczek receptora HER2, w porównaniu z ponad dwoma milionami na błonie komórkowej raków z punktacją IHC 3+ [28]. Chociaż obecnie klasyfikowane są jako HER2-ujemne, raki piersi wykazujące wynik IHC 1+ lub 2+ dla ekspresji HER2 i pozbawione amplifikacji HER2 (FISH-ujemne) nadal wykazują ekspresję HER2, aczkolwiek na znacznie niższym poziomie. Obecnie nie ma formalnych definicji raków piersi o niskiej ekspresji HER2.

Raka piersi można klasyfikować także ze względu na zaawansowanie choroby:

- wczesny rak piersi – określany, gdy guz nie rozprzestrzenił się poza obszar piersi i węzłów chłonnych pachowych (najczęściej znany jako rak piersi stopnia 0, I lub II);
- miejscowo zaawansowany rak piersi – określany, gdy guz rozprzestrzenił się już do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych (znany jako rak piersi stopnia III);
- uogólniony, przerzutowy rak piersi – określany, gdy guz rozprzestrzenił się do innych części ciała, najczęściej do kości, wątroby i płuc (znany jako rak piersi stopnia IV);
- zaawansowany rak piersi – termin służący do określenia zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi jak i przerzutowego raka piersi [7].

Epidemiologia raka piersi

Szacunkowe dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wskazują, że rocznie na całym świecie raka piersi rozpoznaje się u ponad 1,7 mln kobiet, a 685 000 umiera z tego powodu [4], [39]. W 2020 roku na całym świecie zdiagnozowano 2 261 419 nowych przypadków raka piersi [109]. Pomimo, że rak piersi występuje głównie u kobiet, notowane są sporadyczne przypadki tego nowotworu złośliwego u mężczyzn, stanowiące około 0,5–1% wszystkich zachorowań [39].

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce; z kolei u mężczyzn rak piersi stanowi 1% wszystkich nowotworów [38]. W Polsce:

- w 2019 roku na raka piersi zachorowało 19 620 kobiet i 149 mężczyzn a w 2020 roku 17 511 kobiet i 113 mężczyzn [32], [33];
- na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [61], liczba żyjących pacjentów, u których postawiono rozpoznanie raka piersi (C50) z rozszerzeniami (główne bądź współlistniejące) w Polsce w 2022 roku wynosiła 229 702, co odpowiada chorobowości na poziomie 608 przypadków na 100 000 mieszkańców [61];
- rak piersi jest drugim rakiem pod względem śmiertelności w Polsce, zaraz po raku płuc [32], [33].

Zarówno w Polsce, jak i w krajach europejskich, szczegółowe dane dotyczące zachorowalności oraz umieralności na raka piersi z niską ekspresją HER2 nie są dostępne, podobnie jak raka piersi miejscowo zaawansowanego czy przerzutowego. Można jednak założyć, iż praktycznie wszystkie zgony na raka piersi dotyczą zaawansowanego stadium. Szacuje się, że u około 5-6% chorych rak piersi ma rozsiany charakter już w momencie rozpoznania. Częściej jednak zaawansowany rak piersi występuje na skutek nawrotu choroby, stwierdza się go u około 30-40% pacjentów, którzy pierwotnie byli leczeni we wczesnych stadiach. Mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych z przerzutowym rakiem piersi jest niska i wynosi 2-3 lata, a przeżycia 5-letnie obserwuje się u około 25% chorych. Z kolei, częstość występowania raków potrójnie ujemnych waha się od 12% do 19% ogółu złośliwych nowotworów nabłonkowych piersi, a mediana czasu przeżycia całkowitego chorych z przerzutowym, potrójnie ujemnym rakiem piersi wynosi około 1 roku [30], [31].

Odsetek raków piersi z oceną IHC 1+ lub 2+, które można sklasyfikować jako raki o niskim poziomie ekspresji HER2 waha się od 35,2% do 68%, w zależności od badania [62]-[82]. Należy jednak zauważyć, że w niniejszych badaniach nie podano informacji o wyniku badania amplifikacji HER2 - ISH, który pozwala zaklasyfikować raki piersi z IHC 2+ jako HER2-dodatnie lub HER2-ujemne.

Rokowanie

Stopień zaawansowania choroby jest istotnym, niezależnym czynnikiem determinującym rokowanie i szanse przeżycia chorych na raka piersi. Rak piersi wykryty i leczony we wczesnych stadiach zaawansowania może być całkowicie uleczalny, natomiast w przypadku chorych z nowotworem zaawansowanym, poza nielicznymi wyjątkami, brak jest możliwości skutecznego wyleczenia i występuje wysoki odsetek zgonów, mimo że u części chorych udaje się przedłużyć przeżycie całkowite i poprawić jakość życia [3].

Spośród wymienionych czynników prognostycznych, profil ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych oraz HER2, a także wiek chorego są równocześnie czynnikami predykcyjnymi, ponieważ w jednoznaczny sposób implikują sposób leczenia [11]. W zależności od typu zaawansowanego raka piersi, mediana czasu przeżycia od momentu rozsiewu wynosi od 1 do 4 lat. W przypadku raka:

- **hormonozależnego (HER2-ujemny/ER/PgR-dodatni)** - u pacjentów zwykle przez kilka lat udaje się utrzymać dobrą kontrolę choroby nowotworowej przy użyciu hormonoterapii;
- **HER2-dodatniego (bez względu na ekspresję ER/PgR)** - od czasu wprowadzeniu nowoczesnych metod terapii anty-HER2 rokowanie znacznie się poprawiło, a mediana czasu przeżycia sięga 4 lat;
- **potrójnie receptorowo ujemnego (HER2-ujemny/ ER-ujemny/PgR-ujemny)** - rokowanie pacjentów jest najgorsze, a mediana czasu przeżycia wynosi około 1 roku [4].

Metody leczenia raka piersi

Istnieje wiele opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu raka piersi, a dzięki ciągłemu poznawaniu wpływu czynników dziedzicznych, cech nowotworu i jego mutacji genowych na przebieg choroby, są one uzupełniane o nowe, innowacyjne technologie.

Podjęcie leczenia miejscowego lub systemowego wymaga oceny klinicznego i patomorfologicznego stopnia zaawansowania nowotworu, jego typu histologicznego, stopnia złośliwości oraz występowania receptorów ER, PgR i Ki67 oraz stanu HER2. Pod uwagę bierze się także ocenę zaawansowania zmian w obrębie guza pierwotnego i węzłów chłonnych, obecność przerzutów w narządach odległych oraz ich lokalizację i rozległość, dolegliwości bólowe, uporczywe objawy, stan zagrażający życiu, rodzaj wcześniejszego leczenia, wiek chorego, stan menopauzalny w przypadku kobiet i stan współistniejących i przebytych chorób [21], [4].

Metody leczenia raka piersi możemy podzielić w zależności od:

- sposobu oddziaływania na organizm:
 - leczenie miejscowe, mające na celu usunięcie pierwotnego guza bez oddziaływania na cały organizm. W leczeniu miejscowym wyróżnić można chirurgię i radioterapię;
 - leczenie systemowe, mające na celu oddziaływanie ogólne na wszystkie komórki organizmu. Wyróżniamy w tej grupie chemioterapię, hormonoterapię i terapię celowaną;
- momentu, w którym leczenie systemowe jest zastosowane:
 - leczenie przedoperacyjne, zwane neoadjuwantowym;
 - leczenie pooperacyjne, zwane adjuwantowym;
- celu zastosowanej terapii;
 - leczenie radykalne, mające na celu wyleczenie chorego;
 - leczenie paliatywne, mające na celu wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia chorego;
 - leczenie objawowe, mające na celu złagodzenie objawów choroby [32].

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej dla pacjentów z rakiem piersi wykazującym niską ekspresję HER2 są takie same, jak dla pacjentów z rakiem piersi HER2-ujemnym.

Rak piersi nieoperacyjny/zaawansowany lub przerzutowy HR+, HER2-

Zalecany leczeniem ukierunkowanym drugiej i kolejnej linii u pacjentów ekspresją receptorów hormonalnych (HR+), poddawanych wcześniej leczeniu przeciwnowotworowemu, tj. terapii hormonalnej, jest fulwestrant w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6. Jeśli wcześniej nie stosowano inhibitora CDK4/6, zaleca się skojarzenie ewerolimusu z inhibitorem aromatazy, tamoksyfenem lub fulwestrantem, monoterapię fulwestrantem, niesteroidowym lub steroidowym inhibitorem aromatazy lub selektywnym modulatorem receptora estrogenowego (SERM). W przypadku guzów z mutacją PIK3CA preferowaną opcją jest fulwestrant z alpelisibem.

W przypadku pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) z przerzutami, **u których wystąpiła oporność na terapię endokrynną** (lub istnieją przeciwwskazania do jej stosowania) standardem leczenia jest sekwencyjna ogólnoustrojowa chemioterapia jednym lekiem. **Ze względu na brak wyraźnej wyższości w wytycznych praktyki klinicznej nie zaleca się żadnej specyficznej chemioterapii**, ale najczęściej stosowane schematy obejmują antracykliny (doksorubicynę i doksorubicynę liposomalną), antymetabolity (kapecytabinę i gemcytabinę), inhibitory mikrotubul (winorelbinę i erybulinę) oraz taksany (paklitaksel, docetaksel). Terapie skojarzone są rzadko stosowane, ale mogą być przydatne u pacjentów z szybkim postępem klinicznym lub potrzebą szybkiej kontroli objawów choroby. Inne dostępne terapie ogólnoustrojowe obejmują inhibitory poli-ADP-rybozy (PARP) dla pacjentów z mutacjami germinacyjnymi BRCA i alpelisib dla pacjentów z nowotworami z mutacją PIK3CA [21], [120], [106]-[107], [34]-[35], [57]-[56], [60], [108], [36], [50], [59].

Najnowsze wytyczne AGO z 2023 roku [120] zalecają u pacjentów wcześniej przeleczonych, z niską ekspresją HER2 zastosowanie trastuzumabu derukstekanu, podobnie jak najnowsze wytyczne NCCN z 2023 roku które wskazują, że trastuzumab derukstekan jest preferowaną opcją w II linii leczenia pacjentów z nawrotowym nieresekcyjnym (lokalnie lub regionalnie) rakiem piersi lub chorobą w stadium IV, z opornością na terapię

endokrynną i niską ekspresją HER2. Trastuzumab derukstekan może być rozważony do stosowania w dalszych liniach leczenia, jeżeli nie został zastosowany w II linii leczenia [36]. Podobnie najnowsze wytyczne ESMO z 2023 roku wskazują, że u pacjentów po progresji pomimo stosowania terapii endokrynej-CDK4/6 u pacjentów z progresją i niską ekspresją HER2 należy zastosować trastuzumab derukstekan [160].

Rak piersi nieoperacyjny/zaawansowany lub przerzutowy HR-, HER2-

W przypadku pacjentów z rakiem potrójnie ujemnym (potrójnie receptorowo ujemnym, TNBC) dostępne są następujące opcje leczenia [21], [34]-[35], [36], [50], [57]-[56], [60], [59], [106]-[107], [108], [120]:

- w przypadku pacjentów z chorobą PDL1-ujemną leczenie w pierwszej linii to sekwencyjna chemioterapia pojedynczym lekiem, w której stosuje się te same preferowane opcje chemioterapeutyczne dla pacjentów z rakiem piersi HR+, HER2- i opornym na terapię endokrynną tj. chemioterapię jednolekową;
- u pacjentów z mutacjami *BRCA* zaleca się stosowanie inhibitorów PARP lub pochodnych platyny;
- u pacjentów z PD-L1-dodatnim preferowaną opcją terapeutyczną pierwszego rzutu jest inhibitor punktu kontrolnego układu odpornościowego w skojarzeniu z chemioterapią;
- w przypadku późniejszego leczenia po co najmniej dwóch poprzednich schematach leczenia, z których co najmniej jeden dotyczy leczenia z przerzutami, zalecane jest stosowanie sacytuzumabu gowitekanu;
- **najnowsze wytyczne AGO z 2023 roku [120] oraz ESMO z 2023 roku [160] wskazują, że u pacjentów wcześniej przeleczonych z niską ekspresją HER2 opcją terapeutyczną jest zastosowanie trastuzumabu derukstekanu.**

Ponadto w najnowszych wytycznych ASCO [57]-[56] zaznaczono, że pacjentów z przerzutami, z niską ekspresją HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-) można kwalifikować do leczenia ukierunkowanego trastuzumabem derukstekanem.

W leczeniu raka piersi w Polsce dotychczas refundowana jest chemioterapia i hormonoterapia. Dostępny jest także program lekowy dla pacjentów z rakiem piersi: B.9.FM: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, który przewiduje finansowanie terapii HER2-ujemnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych inhibitorami CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib, alpelisyb) w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub z fulwestrantem. Program obejmuje także leczenie HER2-dodatniego raka piersi, jednak to wskazanie nie obejmuje wnioskowanej populacji. Opcje terapeutyczne w leczeniu przerzutowego stadium nowotworu niewykazującego nadekspresji białka receptorowego HER2/ amplifikacji genu *HER2*, jak i ekspresji receptorów hormonalnych (ER/PgR/HER2-ujemny) lub nowotworu ER/PgR-dodatniego ale opornego na hormonoterapię są bardzo ograniczone - program lekowy przewiduje refundację dwóch opcji terapeutycznych celowanych raka przerzutowego potrójnie ujemnego (HER2-/ER-/PgR-, TNBC): talazoparybu (tylko pacjenci z mutacjami *BRCA1/2*) i sacytuzumabu gowitekanu.

Niezaspokojone potrzeby pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2

Pomimo dostępności licznych opcji terapeutycznych w leczeniu raka piersi, wciąż istnieją niezaspokojone potrzeby pacjentów w tym obszarze. Rokowania dotyczące przeżycia u pacjentów z rakiem HER2-ujemnym, a zwłaszcza potrójnie receptorowo ujemnym pozostają niekorzystne, co wskazuje to na potrzebę leczenia celowanego u tych pacjentów. Przerzutowy rak piersi wciąż pozostaje nieuleczalny, a celem stosowanych terapii jest przedłużenie życia i łagodzenie objawów choroby, takich jak ból. U pacjentów z rakiem piersi HR+ i HER2-leczenie hormonalne, często inhibitorem aromatazy, w połączeniu z inhibitorem cyklozależnych kinaz 4 i 6 (CDK4/6) jest podstawą leczenia pierwszej linii w przypadku zaawansowanej choroby. Wykazano, że takie leczenie znacznie poprawia przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i całkowite przeżycie w porównaniu z samą terapią inhibitorami aromatazy [161]. Niemniej jednak skojarzenie terapii hormonalnej i inhibitorów CDK4/6 jest skuteczne średnio przez około 2 lata, po czym często pojawia się oporność **oraz progresja choroby, a leczenie tych pacjentów pozostaje wyzwaniem klinicznym.** Mediana PFS w wyniku zastosowania chemioterapii cytotoksycznej lub innych opcji leczenia jest krótka, i nie przekracza zazwyczaj kilku miesięcy [161], [162], [163], [116]. **Zatem możliwości leczenia pacjentów z opornością na inhibitory CDK4/6 są nadal ograniczone i pełne kontrowersji; nie ma jasnej i systematycznej strategii leczenia [164].**

Enhertu® (trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Z kolei w przypadku pacjentów z przerzutowym TNBC postępy w rozwoju nowych terapii są jeszcze słabsze, szczególnie u osób bez patogennych mutacji BRCA lub nowotworów bez ekspresji PD-L1, ponieważ nie opracowano jeszcze żadnego leku celowanego dla tych chorych. Pacjenci z TNBC są leczeni zupełnie inaczej niż pacjenci z dodatnim wynikiem HR/HER2-ujemnym: **bez terapii celowanej dedykowanej jedynie wąskiej grupie pacjentów, główną metodą leczenia TNBC pozostaje chemioterapia, obejmująca antracykliny, gemcytabinę, taksany, pochodne platyny** [116].

Zatem **niezbędne jest poszukiwanie i wdrażanie nowych terapii o wysokiej skuteczności klinicznej i korzystnym profilu bezpieczeństwa, w jak najmniejszym stopniu wpływających na obniżenie jakości życia**. Stosowane leczenie, a w szczególności chemioterapia, wiąże się z wysokim ryzykiem poważnych działań niepożądanych, które mogą dodatkowo ograniczać możliwość zastosowania innych opcji terapeutycznych, **stąd też istnieje silna potrzeba zapewnienia możliwie najskuteczniejszej i dobrze tolerowanej terapii**.

Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2 (pacjenci z wynikami IHC 1+ lub IHC 2+ z ISH-) to grupa chorych, która jest obecnie (nieprawidłowo) klasyfikowana jako pacjenci HER2-ujemni. Obecnie nie ma leczenia przyczynowego dedykowanego dla pacjentów z niskim poziomem ekspresji HER2, pomimo że u takich osób komórki nowotworowe nadal zawierają 100 000–500 000 cząsteczek receptora HER2, zatem terapia celowana anty-HER2 może przynieść znacząca poprawę wyników w tej populacji. Istnieje zatem potrzeba rewizji i dopracowania kategorii ekspresji HER2, ponieważ **również w przypadku pacjentów bez nadekspresji HER2 lub amplifikacji genu, wynik IHC 1+ lub 2+ może determinować kwalifikację pacjentów do leczenia ukierunkowanego** [36], [56].

Interwencja wnioskowana

Trastuzumab derukstekan jest koniugatem leku z przeciwciałem. Przeciwciało stanowiące składnik leku jest humanizowaną immunoglobuliną IgG1 anty-HER2 przyłączoną do derukstekanu (DXd), inhibitora topoizomerazy I, związaną przez rozszczepialny łącznik oparty na tetrapeptydzie. Koniugat przeciwciała z lekiem jest stabilny w osoczu. Funkcją części przeciwciała jest wiązanie się z HER2 ulegającym ekspresji na powierzchni niektórych komórek nowotworowych. Po związaniu kompleks trastuzumab derukstekan ulega internalizacji i rozszczepieniu wewnątrzkomórkowego łącznika przez enzymy lizosomalne, które ulegają regulacji w górę w komórkach nowotworowych. Po uwolnieniu, DXd po przejściu przez błonę komórkową, powoduje uszkodzenie DNA i apoptotyczną śmierć komórki. DXd, pochodna eksatekanu, jest około 10 razy silniejsza niż SN-38 - aktywny metabolit irynotekanu [2]. DXd jest wysoce przepuszczalny przez błonę komórkową, co umożliwia eliminację zarówno docelowych komórek nowotworowych, jak i otaczających je komórek nowotworowych, niezależnie od poziomu ich ekspresji HER2 [112]. Ponadto przeciwciało pośredniczy w cytotosyczości komórkowej zależnej od przeciwciał w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2 i hamuje sygnalizację poprzez szlak kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3 K) w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2 [2].

Efektywność trastuzumabu derukstekanu w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (ang. HER2-low).

Efektywność stosowania trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z chemioterapią zgodną z wyborem lekarza (erybuliną, kapecytabiną, gemcytabiną, nab-paklitakselem lub paklitakselem), w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (niezależnie od statusu receptorów hormonalnych), oceniano w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy o akronimie DESTINY-Breast04 [2], [116].

Wyniki badania DESTINY-Breast04 wskazują, że stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z chemioterapią z wyboru lekarza wiązało się z:

- istotnie statystycznie i klinicznie dłuższą medianą przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w zaślepionej, niezależnej, centralnej ocenie (BICR) zarówno w populacji ogólnej pacjentów (redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu o 50%), jak i w subpopulacji z ekspresją receptorów hormonalnych (redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu o 49%);
- istotnie statystycznie i klinicznie dłuższą medianą przeżycia całkowitego zarówno w populacji ogólnej pacjentów (redukcja ryzyka zgonu o 36%), jak i w subpopulacji z ekspresją receptorów hormonalnych (redukcja ryzyka zgonu o 36%);

- wyższym (ponad trzykrotnie) odsetkiem pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie, zarówno w populacji ogólnej pacjentów (52,3% vs 16,3%), jak i w subpopulacji z ekspresją receptorów hormonalnych (52,6% vs 16,3%);
- dłuższym czasem trwania odpowiedzi na leczenie zarówno w populacji ogólnej pacjentów (10,7 miesiąca vs 6,8 miesiąca), jak i w subpopulacji z ekspresją receptorów hormonalnych (10,7 miesiąca vs 6,8 miesiąca) [2], [116].

Stosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się ponadto z korzystnym wpływem na **jakość życia związaną ze zdrowiem**. Mediana czasu do definitywnego pogorszenia jakości życia określonej w wizualnej skali analogowej w kwestionariuszu EQ-5D-5L (ang. *EuroQol 5-dimension, 5-level*) była istotnie dłuższa w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanu i wyniosła 8,8 miesiąca w porównaniu z 4,7 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=0,70 95 % CI: 0,54; 0,91) [117].

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że:

- zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 52,6% pacjentów, którzy otrzymali trastuzumab derukstekan i u 67,4% pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię wybraną przez lekarza;
- częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna obu ramionach - 27,8% w grupie leczonej trastuzumabem derukstekaniem i 25% w grupie kontrolnej;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z przerwaniem leczenia wyniosła 16,2% w grupie leczonej trastuzumabem derukstekaniem i 8,1% w grupie stosującej chemioterapię wybraną przez lekarza;
- śródmiąższową chorobę płuc lub zapalenie płuc związane zastosowanym leczeniem odnotowano u 12,1% pacjentów otrzymujących trastuzumab derukstekanu; u 0,8% wystąpiły zdarzenia 5 stopnia nasilenia (zakończone zgonem) [116].

Trastuzumab derukstekan w świetle niezaspokojonych potrzeb pacjentów z rakiem piersi

Rak miejscowo zaawansowany lub przerzutowy (rozsiały) jest schorzeniem o charakterze przewlekłym, które znacznie wpływa na życie codzienne pacjentów. Z uwagi na brak możliwości całkowitego wyleczenia choroby, celem terapii jest wydłużenie czasu do progresji choroby i czasu przeżycia, przy zachowaniu optymalnej jakości życia [11], [4]. Pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] stanowią szczególną grupę chorych, ponieważ stosowanie hormonoterapii jest u nich niewskazane, a możliwości terapeutyczne są znacznie ograniczone – zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.9.FM [25], pacjenci tacy nie kwalifikują się do leczenia anty-HER2. W większości przypadków leczenie wnioskowanej populacji chorych opiera się wyłącznie na chemioterapii, która oprócz niewystarczającej skuteczności wiąże się również z licznymi działaniami niepożądanymi.

W związku z tym, wysoce niezaspokojoną potrzebą tej grupy chorych jest wdrażanie skutecznych ukierunkowanych terapii, o dobrym profilu bezpieczeństwa, niewpływających na obniżenie jakości życia.

Rozpatrując wyniki badania DESTINY-Breast04, zastosowanie terapii trastuzumabem derukstekaniem może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z analizowanej populacji. Terapia wnioskowaną interwencją nie tylko istotnie wydłuża wskaźniki przeżycia, ale także zapewnia utrzymanie dobrej jakości życia, co przy akceptowalnej tolerancji leczenia, pozwala na uzyskanie satysfakcjonujących korzyści klinicznych, ale także może przelożyć się na obniżenie kosztów pośrednich, wynikających np. z tytułu niezdolności do pracy czy świadczeń pielęgnacyjnych.

Wybór komparatorów dla trastuzumabu derukstekanu we wnioskowanych wskazaniach

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, opcji refundowanych i stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w Polsce, na **odpowiednie komparatory do porównania efektów klinicznych trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu®) z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED]**

- **w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) wybrano standardową chemioterapię jednolekową;**
- **w subpopulacji pacjentów bez ekspresji receptorów hormonalnych:**
 - **jako główny komparator wybrano zastosowanie sacytuzumabu gowitekanu;**
 - **jako dodatkowy komparator wybrano standardową chemioterapię jednolekową.**

Rekomendacje finansowe dla trastuzumabu derukstekanu w Polsce i na świecie

Interwencja wnioskowana tj. produkt leczniczy Enhertu® (trastuzumab derukstekan) nie był dotychczas przedmiotem oceny agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wnioskowanym wskazaniu.

Do chwili obecnej (wrzesień 2023), kanadyjska agencja CADTH [136], francuska HAS [148], [149] i niemiecka G-Ba [155] zarekomendowały pozytywnie refundację leku Enhertu® (trastuzumabu derukstekanu) ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię z powodu choroby przerzutowej lub wystąpił nawrót nowotworu po operacji w ciągu 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii uzupełniającej. Australijska agencja PBAC [133] i walijska AWMSG [144], nie oceniały dotychczas zastosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu pacjentów z rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, natomiast wnioskowane interwencja jest przedmiotem będącej w toku oceny prowadzonej przez brytyjską agencję NICE [139], irlandzką NCPE [146] i szkocką SMC [142].

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do produktu leczniczego Enhertu® (zawierającego trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowanego, w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (ang. *HER2-low*),

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Enhertu® w ramach zmodyfikowanego Programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) [1].

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

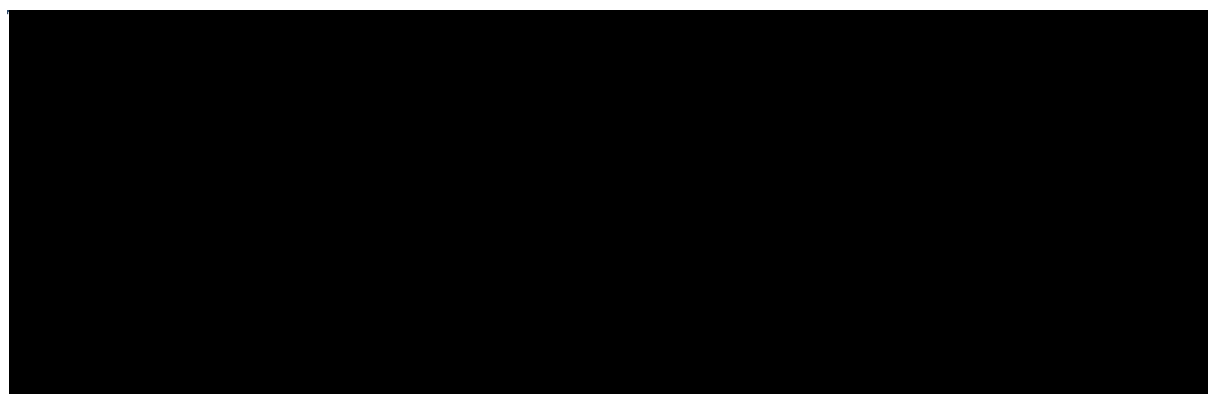
- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Enhertu®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [2]) z punktu widzenia farmakologicznego (mechanizm i efekty działania leku),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej, przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczących stosowania produktu leczniczego Enhertu® w analizowanym wskazaniu.
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) dla stosowania ocenianej technologii lekowej (produkt leczniczy Enhertu®, zawierający trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stanowią chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, [REDACTED] [REDACTED] zgodnie ze szczegółowymi kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę zmodyfikowanego programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” [1], przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia trastuzumabem derukstekanu w ramach zmodyfikowanego Programu Lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, dla pacjentów z niską ekspresją HER2 [1].

Kryteria włączenia
[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie
[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu
[REDACTED]



Schemat dawkowania leku w programie

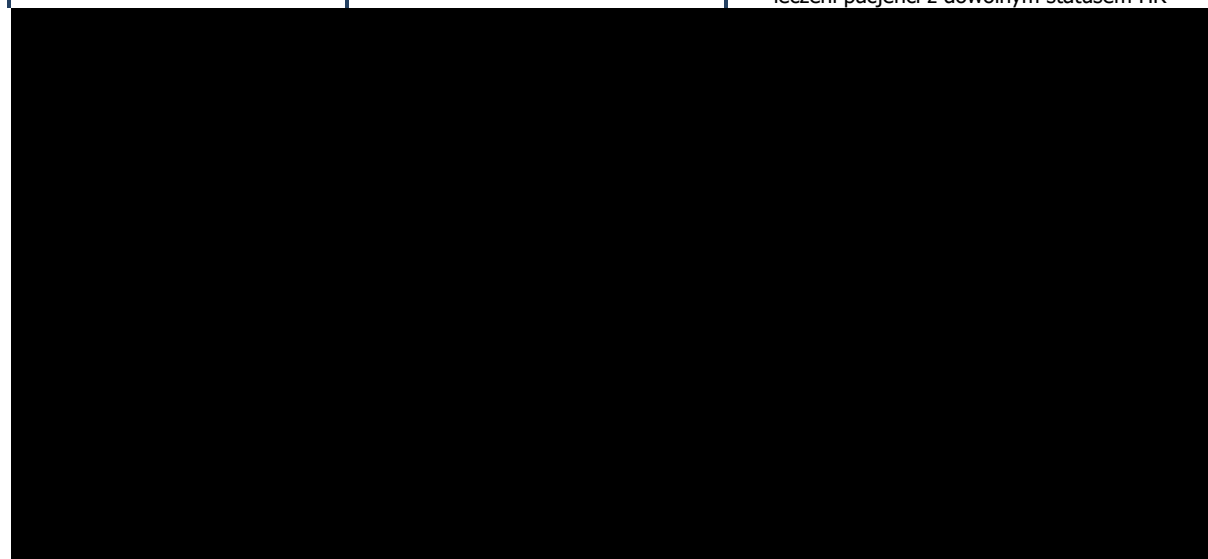


ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; klasyfikacja ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) – skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową; IHC – badania immunohistochemiczne; ISH (ang. *in situ hybridization*) – hybrydyzacja *in situ*; m.c. – masa ciała; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory serca; RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) – kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach, WHO (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia.

Rozpatrywana w niniejszej analizie populacja jest zasadniczo zgodna zarówno z zarejestrowanym wskazaniem [2] jak i dotychczasowymi zapisami w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.9.FM w przypadku raków nieoperacyjnych/przerzutowych.

Tabela 2. Porównanie populacji wnioskowanej dla trastuzumabu derukstekanu z zarejestrowaną.

Populacja zarejestrowana, zgodnie z ChPL Enhertu® [2]	Populacja wnioskowana zgodnie z proponowanym programem lekowym [1]	Komentarz
Dorośli pacjenci	Pacjenci w wieku 18 lat i powyżej	Populacja zgodna
z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 [udokumentowany status nowotworu z niską ekspresją HER2, zdefiniowany jako wynik IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-]	raka piersi z niską ekspresją HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-) niezależnie od statusu receptorów hormonalnych substancją	Populacja zgodna - definicja niskiej ekspresji analogiczna w obu dokumentach, w ChPL brak informacji o wymaganym statusie receptorów hormonalnych (HR), co oznacza w praktyce, że mogą być leczeni pacjenci z dowolnym statusem HR



Populacja zarejestrowana, zgodnie z ChPL Enhertu® [2]	Populacja wnioskowana zgodnie z proponowanym programem lekowym [1]	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; - sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; - wartość LVEF co najmniej 50%; - nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; - w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem 	<p>Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem zarejestrowanego w odniesieniu do kryteriów podanych w lewej kolumnie, poza punktem dotyczącym ciąży i karmienia piersią, w których zgodnie z ChPL trastuzumab derukstekan jest przeciwwskazany.</p> <p>Zapisy dotyczące przeciwwskazań są zgodne z zapisami odnoszącymi się do środków ostrożności przedstawionymi w ChPL Enhertu.</p>

IHC – badanie immunohistochemiczne; ISH – hybrydyzacja in situ.

Trastuzumab derukstekan jest również zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim:

- rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2 (**wskazanie refundowane od 1 listopada 2023 roku**);
 - zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego [2];
- ale wskazania te nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy.

Wnioskowane wskazanie stanowi zatem w praktyce rozszerzenie już refundowanego w ramach programu lekowego B.9.FM wskazania o pacjentki z rakiem piersi z niską ekspresją HER2.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

Rak gruczołu sutkowego potocznie zwany rakiem piersi, to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów mlekowych lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo, dając przerzuty do węzłów chłonnych i odległych narządów (płuc, wątroby, kości a nawet mózgu), za pośrednictwem naczyń chłonnych lub krwionośnych [3], [4].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje nowotwory złośliwe sutka pod kodem ICD-10: C.50 [5].

Tabela 3. Klasyfikacja raka piersi wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [5].

Kod ICD-10	Opis
C50	Nowotwór złośliwy piersi
C50.0	Sutek i otoczka
C50.1	Centralna część piersi
C50.2	Górna wewnętrzna ćwiartka piersi
C50.3	Dolna wewnętrzna ćwiartka piersi
C50.4	Górna zewnętrzna ćwiartka piersi
C50.5	Dolna zewnętrzna ćwiartka piersi
C50.6	Pachowy ogon piersi
C50.8	Nakładająca się zmiana piersi
C50.9	Piersi, nieokreślone

2.1.1. KLASYFIKACJA RAKA PIERSI

Rak piersi jest heterogenną grupą nowotworów różniących się obrazem morfologicznym, charakterystyką molekularną, stopniem ekspresji określonych receptorów, przebiegiem klinicznym, rokowaniem oraz podatnością na określone metody leczenia [4], [6].

Raka piersi można sklasyfikować ze względu na:

- lokalizację ogniska pierwotnego (brodawka, przewody lub zraziki gruczołu sutkowego);
- typ histologiczny według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*; WHO);
- inwazyjność, w zależności od ograniczenia zmiany nowotworowej w obrębie komórek nabłonkowych lub naciekania podścieliska i dalszego rozprzestrzeniania się:

- o rak przedinwazyjny (nienaciekający, *in situ*), ograniczający się do swojego pierwotnego ogniska w nabłonku przewodów mlekowych lub nabłonku zrazików w piersi;
- o rak inwazyjny (naciekający), które występuje częściej i nacieka na inne tkanki w piersi, poza swoim pierwotnym ogniskiem, w związku z czym występuje większe ryzyko zajęcia węzłów chłonnych i pojawienia się przerzutów, a rokowanie jest zwykle gorsze niż w przypadku raka *in situ* [4].

Rozwój biologii molekularnej i wprowadzenie nowoczesnych technik badawczych (m.in. techniki mikromacierzy cDNA oraz analiz immunohistochemicznych) umożliwił wyróżnienie szeregu molekularnych podtypów raka piersi. Molekularna klasyfikacja raka piersi, w większym stopniu niż dotychczas stosowany podział histologiczny, umożliwiła wdrożenie skutecznego, indywidualnego leczenia chorych [6].

Niektóre z guzów piersi pojawiają się i rozwijają pod wpływem hormonów płciowych, naturalnie występujących w organizmie – estrogeny i progesteronu. Te nowotwory mają na swojej powierzchni dużą liczbę receptorów estrogenowych i progesteronowych (ER i PgR), do których przyłączają się hormony, w celu stymulowania wzrostu guza. Nowotwory wykazujące ekspresję receptorów ER nazywane są nowotworami ER-dodatnimi. Innymi czynnikami molekularnymi, które mają wpływ na pojawienie się guza są receptory HER2. Badania podają, że nawet 20% nowotworów piersi posiada nieprawidłowy poziom HER2: nowotwory posiadające nadekspresję HER2 określane są mianem nowotworów HER2-dodatnich i wykazują dużo szybszy wzrost i rozprzestrzenianie się poza obszar piersi niż nowotwory określane mianem HER2-ujemnych [7].

Profil ekspresji genów, który odzwierciedla jakie zestawy genów są aktywne w guzie, może posłużyć do sklasyfikowania pacjentów na chorych „wysokiego” lub „niskiego ryzyka”. Zgodnie z tą klasyfikacją oraz na podstawie obecności biomarkerów wyodrębnić można 5 molekularnych podtypów raka piersi:

- podtyp luminalny A, z obecnością receptorów estrogenowych;
- podtyp luminalny B, rak z rzadszym występowaniem receptorów hormonalnych. Wśród niego wyodrębnić można podtyp HER2-ujemny lub HER2-dodatni;
- podtyp z nadekspresją genu HER2 (nieluminalny), większość z wieloma kopiami genu HER2;
- podtyp podstawny (ang. *basal-like*), większość bez receptorów hormonalnych i ekspresji HER2 – potrójnie ujemny [4], [6], [7], [21].

Tabela 4. Klasyfikacja molekularnych podtypów raka piersi, zmodyfikowana [4], [6], [7], [21].

Podtyp	Definicja zastępcza	Cechy
Luminalny A (25%)	Luminalny A	- ER i/lub PgR-dodatni - HER2-ujemny - niski poziom Ki67 - charakterystyka molekularna niskiego ryzyka (jeśli dostępna) Obserwowany u młodszych pacjentów i uważany za raka o dobrym rokowaniu i powolnym przebiegu.
Luminalny B (50,5%)	Luminalny B (HER2-ujemny)	- ER i/lub PgR-dodatni - HER2-ujemny - wysoki poziom Ki67 - charakterystyka molekularna wysokiego ryzyka (jeśli dostępna) Nowotwór mniej zróżnicowany i bardziej agresywny niż podtyp luminalny A.
	Luminalny B (HER2-dodatni)	- ER i/lub PgR-dodatni - HER2-dodatni - dowolny poziom Ki67 Nowotwór mniej zróżnicowany i bardziej agresywny niż podtyp luminalny A.
Z nadekspresją HER2 (7%)	HER2-dodatni (nieluminalny)	- HER2-dodatni - ER i PgR-ujemny Nowotwór posiadający wysoki stopień złośliwości, silną zdolność do proliferacji i przerzutów a do czasu wprowadzenia leczenia celowanego uważany za źle rokujący.
Bazalny (ang. <i>basal like</i>)	Potrójnie ujemny (przewodowy)	- HER2-ujemny - ER- i PgR-ujemny Nowotwór cechujący się ekspresją genów wykrywanych w komórkach podstawnych lub mioepitelialnych w prawidłowy gruczole.

ER – receptor estrogenowy; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu; Ki67 – marker proliferacji komórkowej; PgR – receptor progesteronowy.

Spśród raków piersi zdefiniowanych na podstawie niskiej lub wysokiej immunohistochemicznej ekspresji białek receptorowych, a także dodatkowego badania statusu genu *HER2* za pomocą hybrydyzacji *in situ* (ang. *In situ hybridization*; ISH), wyróżnia się:

- raka potrójnie ujemnego, zwanego TNBC lub HER2-/ER-/PgR-, cechującego się brakiem receptorów HER2, estrogenowych i progesteronowych, stanowiącego około 10% raków piersi;
- raka HER2+/ER+/PgR+, cechującego się brakiem receptorów HER2, ale ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych, stanowiącego około 10-15% raków piersi;
- raka HER2- z obecnością receptorów hormonalnych ER+/PgR+ lub bez ich obecności ER-/PgR-, stanowiącego około 68% raków piersi [4].

Co ważne, rak piersi pozbawiony ekspresji receptorów ER, PgR i HER2, określane mianem potrójnie receptorowo ujemnego, nie jest tożsamy z rakiem bazalnym (ang. *basal-like*) [3], [6], [8].

Raki o fenotypie potrójnie receptowo ujemnym oraz raki typu bazalnego są najczęściej źle zróżnicowanymi inwazyjnymi rakami przewodowymi nieokreślonego typu, osiągają zwykle większe

rozmiary niż inne rodzaje raka piersi i stanowią około 15% wszystkich inwazyjnych nowotworów piersi. Ponieważ wiele raków spełnia kryteria definicji zarówno raka potrójnie receptorowo ujemnego, jak i raka typu bazalnego, a większość raków typu bazalnego to jednocześnie raki potrójnie receptorowo ujemne, obydwa podtypy uznano za ten sam typ nowotworu. Niemniej, wyniki badań opartych na analizie ekspresji genów w mikromacierzy i metodach immunohistochemicznych wykazały, że 18-40% raków typu bazalnego nie wykazuje cech genotypowych raka potrójnie receptorowo ujemnego, a w 20% raków typu bazalnego stwierdzono ekspresję ER lub nadmierną ekspresję HER2. W związku z czym potwierdzono, że na poziomie genetycznym raki potrójnie ujemne i raki typu bazalnego są wyraźnie heterogenne [9].

Raki piersi z właściwym fenotypem bazalnym mogą częściej niż raki z ekspresją receptorów estrogenowych tworzyć wznowy miejscowe. Ponadto, zarówno raki potrójnie receptorowo ujemne, jak i raki typu bazalnego częściej niż inne nowotwory piersi przerzucają do narządów trzewnych, zwłaszcza płuc i mózgu, natomiast rzadko występują przerzuty do kości. Obydwa typy raka piersi cechuje niezwykle słaba korelacja między wielkością guza pierwotnego a prawdopodobieństwem przeżycia [9]. Typ potrójnie receptorowo ujemny jest najgorzej rokującym rakiem piersi.

Szczegółowe informacje dotyczące klasyfikacji raka piersi zamieszczono w Aneksie, rozdziale 9.2, natomiast poniżej zamieszczono kluczowe dane.

Raka piersi można klasyfikować także ze względu na zaawansowanie choroby:

- **wczesny rak piersi** – określany, gdy guz nie rozprzestrzenił się poza obszar piersi i węzłów chłonnych pachowych (najczęściej znany jako rak piersi stopnia 0, I lub II). Szacuje się, że u około 30% kobiet, u których pierwotnie zdiagnozowano raka piersi we wczesnym stadium, ostatecznie rozwija się nawracająca choroba zaawansowana lub przerzutowa [10];
- **miejscowo zaawansowany rak piersi** – określany, gdy guz rozprzestrzenił się już do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych (znany jako rak piersi stopnia III);
- **uogólniony, przerzutowy, rozsiany rak piersi** – określany, gdy guz rozprzestrzenił się do innych części ciała, najczęściej do kości, wątroby i płuc (znany jako rak piersi stopnia IV). Guzy rozwijające się w odległych miejscach po migracji guza pierwotnego nazywane są przerzutami a typ ten nowotworu najczęściej jest nieuleczalny i charakteryzuje się szybką progresją i niekorzystnym rokowaniem;
- **zaawansowany rak piersi** – termin służący do określenia zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi jak i przerzutowego raka piersi [7].

Stopień zaawansowania raka piersi, w celu oceny rozmiaru i stopnia rozprzestrzeniania się guza, oceniany jest na podstawie klasyfikacji klinicznej TNM (ang. *tumor, lymph nodes, metastasis*) –

opracowanej przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* oraz *International Union Against Cancer (IUAC)*. Analiza trzech cech choroby nowotworowej: wielkości guza pierwotnego – T (ang. *Tumor*), stan regionalnych węzłów chłonnych – N (ang. *Lymph nodes*) i brak lub obecność przerzutów odległych/wisceralnych – M (ang. *Metastasis*) pozwala na wyodrębnienie 5 stopni zaawansowania raka piersi: 0, I, II, III i IV [4], [11]. W uproszczeniu [12]:

- stopień 0 to przedinwazyjny nowotwór ograniczony do piersi;
- stopień I – guz jest mały i ograniczony do tkanki piersi lub obecne są przerzuty raka w węzłach chłonnych w pobliżu piersi;
- stopień II – guz znajduje się w piersi lub w pobliskich węzłach chłonnych lub w piersi i węzłach chłonnych;
- stopień III – guz rozprzestrzenił się z piersi do sąsiadujących węzłów chłonnych, do skóry piersi lub do ściany klatki piersiowej;
- stopień IV – nowotwór rozprzestrzeniony do innych narządów ciała.

Szczegóły omówiono w aneksie, w rozdziale 9.2 (Tabela 34, Tabela 35, Tabela 36).

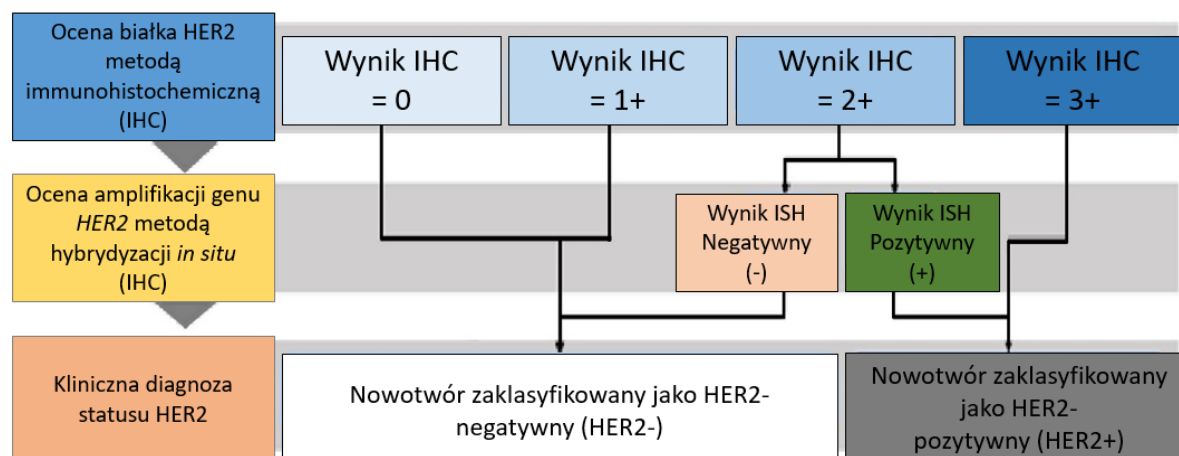
2.1.2. RAK PIERSI A EKSPRESJA HER2

Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*; HER2) należy do rodziny białkowych receptorów naskórkowych czynników wzrostu (EGFR). HER2 jest w szczególności odpowiedzialny za regulację wzrostu, przeżycia i różnicowania komórek poprzez inicjację wielu szlaków przekazywania sygnału, w tym 3-kinazy 4,5-bisfosforanu fosfatydyloinozytolu (PI3K)/kinazy białkowej B (AKT) i białka mięsaka szczura (Ras)/kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK) [13], [14], [15], [16]. Gen *HER2* działa jako onkogen w przypadku raka; amplifikacja genu powoduje nadekspresję białka HER2 i raka piersi HER2-dodatniego (HER2+). Guzy HER2+ stanowią około 15–30% nowotworów piersi i generalnie wiążą się ze złym rokowaniem [17], [18]. Przebieg raka piersi HER2+ jest bardziej agresywny i wiąże się z krótszą oczekiwaną długością życia [19] i zwiększonym ryzykiem rozwoju wtórnego lub kolejnego raka w porównaniu z innymi podtypami raka piersi [20].

Tradycyjnie rozróżnia się raki piersi HER2-dodatnie i HER2-ujemne przy zastosowaniu dwóch metod:

- oceny ekspresji HER2 za pomocą testów immunohistochemicznych (IHC);
- amplifikacji genu HER2 za pomocą hybrydyzacji in situ (ISH), w tym fluorescencyjnej (FISH) [21], [56], [57].

Guzy z wynikiem IHC 0, 1+ oraz z wynikiem IHC 2+/ISH – uznawane są za nowotwory HER2-ujemne, podczas gdy guzy z wynikiem +3 w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 (wynikiem ISH +) są uznawane za guzy HER2-dodatnie [21].



Rysunek 1. Aktualny, rekomendowany sposób testowania pod kątem ekspresji/amplifikacji HER2 i klinicznej diagnozy raka piersi HER2- i HER2+ [21], [159].

Szczegółowe zalecenia odnośnie oceny czynnika predykcyjnego HER2 u chorych z rozpoznaniem inwazyjnego (naciekającego) raka piersi, opisane w stanowisku Konsultantów Krajowych w dziedzinie patomorfologii oraz onkologii klinicznej [159] omówiono w rozdziale 2.8 (Tabela 22).

Badania wykazały, że na błonie komórkowej raków piersi z oceną IHC 1+ i 2+ występuje od 100 000 do 500 000 cząsteczek receptora HER2, w porównaniu z ponad dwoma milionami na błonie komórkowej raków z punktacją IHC 3+ [28]. Chociaż obecnie klasyfikowane są jako HER2-ujemne, te raki piersi wykazujące wynik IHC 1+ lub 2+ dla ekspresji HER2 i pozbawione amplifikacji HER2 (FISH-ujemne) nadal wykazują ekspresję HER2, aczkolwiek na znacznie niższym poziomie. Obecnie nie ma formalnych definicji raków piersi o niskiej ekspresji HER2.

2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I PROFILAKTYKA RAKA PIERSI

2.2.1. CZYNNIKI RYZYKA

Etiologia zachorowania na raka piersi jest złożona i nie do końca poznana, niemniej udało się zidentyfikować wiele czynników, które zwiększają ryzyko jego wystąpienia.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka piersi jest starszy wiek, a następnie: nosicielstwo mutacji niektórych genów, przede wszystkim *BRCA1* i *BRCA2*, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku, pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna

terapia zastępcza, długotrwała antykoncepcja hormonalna, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, nadwaga i otyłość, a także ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego [21].

Tabela 5. Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi [4], [32].

Czynnik ryzyka	Opis
Płeć	<ul style="list-style-type: none"> rak piersi najczęściej występuje u kobiet; na sto nowych zachorowań na raka piersi jedno występuje u mężczyzny
Wiek	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko zachorowania na raka piersi u obu płci wzrasta wraz z wiekiem; wśród kobiet przed 45. rokiem życia występuje on rzadko, a większość zachorowań tj. około 80% dotyczy kobiet po 50. roku życia
Czynniki genetyczne	<ul style="list-style-type: none"> prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi wśród kobiet wzrasta wraz z liczbą krewnych 1. stopnia (matka, siostra, córka) chorych na ten nowotwór, zwłaszcza w młodym wieku; najpewniejszym kryterium dziedzicznego raka piersi jest stwierdzenie mutacji genów supresorowych <i>BRCA1/BRCA2</i> (zespół wysokiej skłonności do dziedzicznego raka piersi); u kobiet z mutacją genów <i>BRCA</i> życiowe ryzyko wystąpienia raka piersi wynosi 80%, a raka jajnika 30%. W rodzinach z dziedzicznym rakiem piersi występują również inne nowotwory (np. rak jajnika, jelita grubego, trzonu macicy, prostaty, trzustki); innymi genami, których mutacja może zwiększać ryzyko zachorowania na raka piersi, są geny: <i>ATP, BRIP1, TP3, CHEK i PTEN</i>
Czynniki reprodukcyjne/hormonalne	<ul style="list-style-type: none"> wczesna pierwsza miesiączka lub menopauza występująca po 55. roku życia (czyli czynniki wydłużające narażenie powstającej tkanki gruczołowej piersi na estrogeny i progesteron) zwiększają ryzyko zachorowania. Im dłuższy czas narażenia, tym większe ryzyko zachorowania; brak ciąży lub późny wiek pierwszej donoszonej ciąży zwiększa ryzyko zachorowania (urodzenie pierwszego dziecka ma wpływ na ostateczne ukształtowanie się nabłonka gruczołu mlekowego, co zmniejsza ryzyko raka piersi). Kobiety, które nie rodziły lub przebyły pierwszą donoszoną ciążę po 30. r.ż. mają dwa razy większe ryzyko zachorowania, niż te, które przebyły ją przed 20. r.ż. Największy wzrost ryzyka dotyczy kobiet z pierwszą donoszoną ciążą po 35. r.ż. (w tej grupie ryzyko jest nawet wyższe niż u nieródek). Rola karmienia piersią jest wciąż dyskusyjna. Niektórzy autorzy uważają, że ma ono wpływ chroniący przed zachorowaniem na raka piersi; stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych z estrogenami i/lub hormonalnej terapii zastępczej opartej na estrogenach i gestagenach zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi
Styl życia	<ul style="list-style-type: none"> wpływ stylu życia na ryzyko zachorowania na raka piersi jest trudny do jednoznacznego określenia; wyniki badań wskazują na związek między nadmiernym spożywaniem tłuszczu oraz nadwagą a wzrostem ryzyka zachorowania na raka piersi (nadmiar tkanki tłuszczowej zaburza równowagę hormonalną, sprzyjając w ten sposób rozwojowi raka piersi); spożycie alkoholu również zwiększa ryzyko raka piersi i nie zależy od rodzaju alkoholu; nie wykazano wpływu palenia papierosów na ryzyko raka piersi
Gęstość tkanki gruczołowej	<ul style="list-style-type: none"> kobiety z tzw. gęstą tkanką gruczołową mają większe ryzyko zachorowania na raka piersi
Zmiany łagodne	<ul style="list-style-type: none"> niektóre zmiany łagodne występujące w piersiach, przebiegające z obecnością rozrostu atypowego, np. atypowy rozrost przewodowy i atypowy rozrost zrazikowy, powodują wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi
Inne nowotwory w przeszłości	<ul style="list-style-type: none"> rak piersi w przeszłości ponad trzykrotnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi; rak jajnika i rak trzonu macicy w wywiadzie zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi
Promieniowanie jonizujące	<ul style="list-style-type: none"> promieniowanie jonizujące może powodować wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi, np. w przypadku radioterapii na obszar klatki piersiowej u kobiet przed 30. rokiem życia

Rak piersi charakteryzuje się dziedziczną predyspozycją do zachorowania, a zespół najwyższej predyspozycji genetycznej najczęściej wiąże się z występowaniem mutacji w supresorowych genach o wysokiej penetracji *BRCA1* i/lub *BRCA2* [21], [85].

2.2.2. PROFILAKTYKA RAKA PIERSI

Ponieważ rak piersi przez długi okres rozwija się bezobjawowo i bezboleśnie, wiedza o czynnikach ryzyka zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania jest szczególnie istotna, a kwalifikacja chorych do określonych grup ryzyka umożliwia podjęcie wzmożonych działań profilaktycznych. Jednocześnie należy podkreślić, że klasyfikacja pacjentów do grupy wysokiego ryzyka rozwoju raka piersi nie oznacza automatycznie pewności zachorowania, a brak czynników ryzyka zachorowania nie daje gwarancji niewystąpienia tej choroby [3].

Możliwości profilaktyki pierwotnej, obejmującej działania, które mają na celu zapobieganie zachorowaniu na raka piersi, są ograniczone. Profilaktyka pierwotna opiera się przede wszystkim na podnoszeniu świadomości w zakresie udowodnionych naukowo czynników ryzyka zachorowania na raka piersi. Do modyfikowalnych czynników należą: odpowiednie nawyki żywieniowe, unikanie nadwagi i otyłości, utrzymanie właściwej masy ciała, regularna aktywność fizyczna, ograniczanie spożycia alkoholu, unikanie palenia tytoniu a w przypadku kobiet ograniczanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej lub nawet wczesne macierzyństwo i karmienie piersią [3], [21].

W przypadku wykrywania raka piersi jedyną skuteczną populacyjną metodą są badania zaliczane do profilaktyki wtórnej, mające na celu jak najwcześniejsze wykrycie nowotworu poprzez wykonywanie odpowiednich badań przesiewowych jeszcze w okresie bezobjawowym (fazie przedinwazyjnej) [21]. Do badań takich należy przede wszystkim mammografia i badanie fizykalne. Mammograficzne badania przesiewowe mogą zredukować ryzyko zgonu z powodu raka piersi o 20-30% [32]. Taki efekt jest możliwy do osiągnięcia przy masowym, powtarzalnym charakterze badań przesiewowych prowadzonych w odpowiedniej wiekowo grupie populacyjnej [32]. W Europie zalecane jest wykonywanie badań mammograficznych w celach profilaktycznych u kobiet w wieku 50-69 lat, co 2-3 lata. U młodszych kobiet nie zaleca się wykonywania przesiewowych badań mammograficznych, ze względu na budowę ich gruczołu piersiowego (dużo tkanki gruczołowej) i związaną z nią obniżoną czułość mammografii. Do oceny wyników badań mammograficznych, ultrasonograficznych i badania z użyciem rezonansu magnetycznego stosuje się system oceny *Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)*, opracowany przez Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (ang. *American College of Radiology; ACR*).

Tabela 6. Kategorie końcowych wniosków według systemu BIRADS (dotyczy badań mammograficznych, ultrasonograficznych i z użyciem rezonansu magnetycznego) [21].

Kategoria	Opis	Uwagi
0	Ocena niekompletna	Konieczne dodatkowe badania obrazowe
1	Prawidłowy obraz piersi	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa – 0%
2	Zmiana łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa – 0%
3	Zmiana prawdopodobnie łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, nie przekracza 2%. Standardowe postępowanie obejmuje obserwację i badanie kontrolne. BIRADS 3 w MMG i USG jest obecnie wskazaniem do wykonania badania kontrolnego po 6 miesiącach i jeśli 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%, zalecana weryfikacja mikroskopowa. W MMG i USG kategorię 4 dzieli się na 3 podkategorie: - 4A – prawdopodobieństwo zmiany złośliwej >2% do ≤10%, - 4B – prawdopodobieństwo zmiany złośliwej >10% do ≤50%, - 4C – prawdopodobieństwo zmiany złośliwej >50% do ≤9%
5	Zmiana złośliwa	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, przekracza 95%. Konieczna weryfikacja mikroskopowa. Ujemny wynik badania mikroskopowego materiały biopsyjnego nie wyklucza złośliwego charakteru zmiany i nie zwalnia z konieczności wykonania operacji. 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 HR i HER2), decydujących o wyborze metody leczenia
6	Rak piersi rozpoznany na podstawie wcześniej wykonanej biopsji	Rak piersi potwierdzony w biopsji przeprowadzonej przed wykonaniem ocenianego badania piersi (MMG, USG czy MR). Kategoria zarezerwowana dla badania wykonanego pomiędzy biopsją przezskórną a operacją.

MMG – badanie mammograficzne; USG – badanie ultrasonograficzne; MR – rezonans magnetyczny; HR – receptory hormonalne; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2.

W ramach działań profilaktycznych u kobiet przed 40. rokiem życia, bez objawów nowotworu oraz bez dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia raka piersi, zaleca się wykonywanie co 3 lata lekarskich badań kontrolnych. U kobiet w wieku przedmenopauzalnym zaleca się samokontrolę piersi raz w miesiącu po miesiączce. U wszystkich kobiet z ryzykiem zachorowania na raka piersi wynoszącym co najmniej 20%, w tym także u nosicielek mutacji genu *BRCA1* w wieku 25-60 lat, zaleca się wykonanie raz w roku badania piersi metodą rezonansu magnetycznego, a w połowie okresu pomiędzy tymi badaniami zaleca się wykonanie mammografii lub badania ultrasonograficznego piersi [21], [3], [4]. Postępowanie u chorych z grup najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub jajnika opisano w poniższej tabeli.

Tabela 7. Postępowanie u osób z grup najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub jajnika [21].

Postępowanie	Opis
Badania przesiewowe (łącznie czułość wszystkich procedur to ok. 95%)	<ul style="list-style-type: none"> - od 18. roku życia: samokontrola piersi u kobiet raz w miesiącu po miesiączce; - od 25. roku życia¹: badanie piersi przez lekarza, badania obrazowe (MR u kobiet poniżej 30. roku życia² co 6-12 miesięcy; MMG na przemian z MR u kobiet powyżej 30. roku życia; USG piersi jako badanie uzupełniające co 12 miesięcy); - od 35. roku życia co 6 miesięcy: USG dopochwowe i oznaczanie stężenia CA125 pomiędzy 5. a 10. dniem cyklu u kobiet przed menopauzą; - coroczne badania ginekologiczne³
Modyfikacja stylu życia i diety	<ul style="list-style-type: none"> - regularne ćwiczenia fizyczne, - utrzymanie właściwej masy ciała, - ograniczenie spożycia alkoholu, - zalecenia karmienia piersią, - unikanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej
Profilaktyka chirurgiczna	<ul style="list-style-type: none"> - profilaktyczna amputacja piersi u nosicieli mutacji <i>BRCA1/2</i> (zmniejszenie ryzyka o 90-95%), - profilaktyczna amputacja piersi u pozostałych osób z grupy najwyższego ryzyka (zmniejszenie ryzyka o 90%), - obustronne usunięcie przydatków u nosicieli mutacji <i>BRCA1/2</i> (zmniejszenie ryzyka raka jajnika i jajowodów u kobiet o 80%, zmniejszenie ryzyka raka piersi o 50% u nosicieli mutacji <i>BRCA2</i>)⁴
Profilaktyka farmakologiczna⁵	<ul style="list-style-type: none"> - od 35. Roku życia stosuje się tamoksifen (zmniejszenie o 50% względnego ryzyka zachorowania na raka piersi w grupach wysokiego ryzyka, nieustalony wpływ na ryzyko zachorowania u nosicieli mutacji <i>BRCA1/2</i>)

¹ lub od wieku 10 lat poniżej najmłodszego zachorowania w rodzinie; ² u kobiet poniżej 30. roku życia z obecnością mutacji w genach *BRCA* preferowane jest badanie MR z uwagi na niemal 2-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w następstwie wykonywania badania MG oraz na bardzo niską czułość MG w tej populacji; ³ doustne środki antykoncepcyjne — zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jajnika o 30–60%, zwiększenie ryzyka zachorowania na raka piersi; ⁴ przedwczesna menopauza wymaga krótkoterminowej hormonalnej terapii zastępczej zawierającej estrogeny; ⁵ stosowana rzadko ze względu na niepewny efekt u nosicieli mutacji *BRCA1/2* i działania niepożądane tamoksyfenu; w Polsce nie ma rejestracji i refundacji tego leku w profilaktyce; MMG – badanie mammograficzne; USG – badanie ultrasonograficzne; MR – rezonans magnetyczny; CA125 – marker raka jajnika (ang. *Carcinoma antigen 125*).

Osoby z grupy najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi związanego najczęściej z nosicielstwem mutacji *BRCA* powinny być objęte opieką poradni onkologicznej i poradni genetycznej [3].

2.3. EPIDEMIOLOGIA RAKA PIERSI

2.3.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA PIERSI NA ŚWIECIE

Szacunkowe dane Światowej Organizacji Zdrowia wskazują, że rocznie na całym świecie raka piersi rozpoznaje się u ponad 1,7 mln kobiet, a 685 000 umiera z tego powodu [4], [39]. W 2020 roku na całym świecie zdiagnozowano 2 261 419 nowych przypadków raka piersi [109].

Pomimo, że rak piersi występuje głównie u kobiet, notowane są sporadyczne przypadki tego nowotworu złośliwego u mężczyzn, stanowiące około 0,5–1% wszystkich zachorowań [39].

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym wśród mieszkańców krajów wysoko rozwiniętych, takich jak USA, Kanada, Australia czy kraje Europy Zachodniej, co ma związek ze zwiększoną ilością

czynników ryzyka. Ocenia się, że jedna na osiem kobiet zachoruje na raka piersi w ciągu swojego życia. Najmniej zachorowań raportuje się w południowej Azji i Afryce [32]. Poprawa skuteczności leczenia oraz wczesne wykrywanie raka piersi spowodowały, że pomimo wysokiej zachorowalności, wskaźniki zgonów z powodu raka piersi w ostatnich latach obniżyły się w krajach zachodnich. W krajach rozwiniętych 10-15% pacjentów odnotowuje w momencie diagnozy zaawansowaną postać raka piersi, w porównaniu do krajów rozwijających się, gdzie ten odsetek sięga 40-90% [86]. Mediana przeżycia całkowitego u chorych z przerzutowym rakiem piersi jest niska i wynosi 2-3 lata, a przeżycie 5-letnie obserwuje się u około 25% chorych. W przypadku pacjentów z przerzutowym, potrójnie ujemnym rakiem piersi, mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi około 1 roku [31].

Rak piersi potrójnie receptorowo ujemny i rak typu bazalnego (ang. *basal-like*) stanowią jedne z najgorzej rokujących typów nowotworu piersi. Gorsze rokowanie u chorych z tej grupy zostało potwierdzone w dużym badaniu klinicznym, przeprowadzonym wśród 15 204 chorych na raka piersi, z których ponad 2 500 pacjentów miało rozpoznanie typu potrójnie receptorowo ujemnego [9].

Krzywe przeżycia pacjentów z rakiem piersi potrójnie receptorowo ujemnym lub typu bazalnego różnią się od obserwowanych w przypadku chorych na inne typy nowotworów piersi. Krzywa przeżycia gwałtownie opada w ciągu 3-5 lat od ustalenia rozpoznania, ale po upływie tego czasu rzadko powstają przerzuty odległe. Po 10 latach bardziej prawdopodobne jest pojawienie się przerzutów u chorych na raka posiadającego receptory estrogenowe niż u chorych na raka pozbawionego tych receptorów [9].

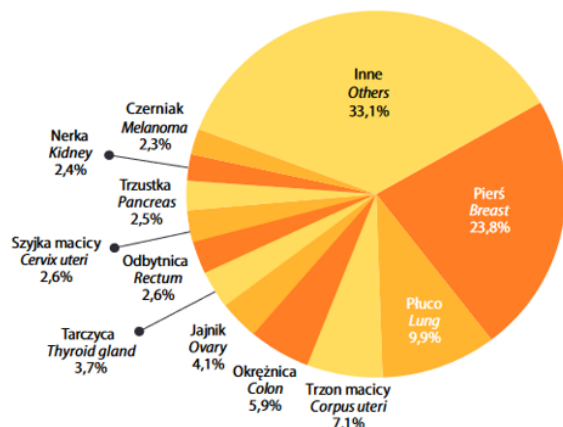
2.3.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA PIERSI W POLSCE

Zapadalność

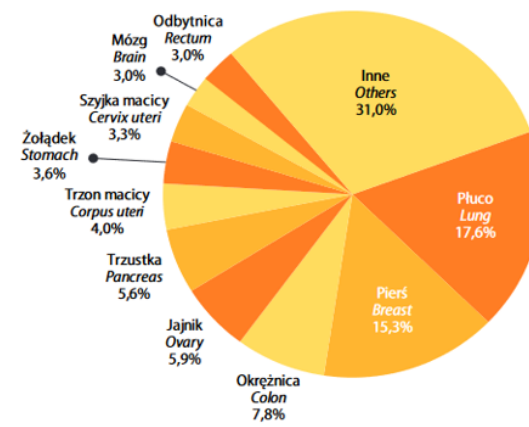
Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (23,8%); z kolei u mężczyzn rak piersi stanowi 1% wszystkich nowotworów [38]. W Polsce:

- w 2019 roku na raka piersi zachorowało 19 620 kobiet i 149 mężczyzn a w 2020 roku 17 511 kobiet i 113 mężczyzn;
- standaryzowany współczynnik zachorowalności wśród kobiet wyniósł 554/100 000 w 2019 roku [32], [33].

A. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce



B. Struktura zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce



Rysunek 2. Struktura zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce u kobiet, w 2020 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [33].

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w ciągu ostatnich trzech dekad zapadalność na nowotwory złośliwe piersi u kobiet wzrosła ponad dwukrotnie [32]. **Obserwowane niższe współczynniki zapadalności w 2020 roku w porównaniu z rokiem 2019 spowodowane były utrudnionym dostępem do diagnostyki w związku z pandemią COVID-19.**

Tabela 8. Zapadalność kobiet na nowotwory piersi (C50) w Polsce w latach 2000-2020 [32], [33].

Lata	Kobiety		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
2000	10 987	55,3	38,8
2005	13 385	67,9	44,5
2010	15 784	79,4	49,6
2011	16 534	83,19	51,77
2012	17 000	85,50	51,93
2013	17 142	86,3	51,8
2014	17 379	87,50	51,62
2015	18 106	91,23	52,89
2016	18 615	93,85	545
2017	18 529	93,42	533
2018	18 869	95,16	53,33
2019	19 620	991	55,38
2020	17 511	88,4	50

Wskaźnik „surowy” zapadalności określa liczbę zachorowań na 100 tys. kobiet w danej populacji w ciągu roku.

Tabela 9. Zapadalność mężczyzn na nowotwory piersi (C50) w Polsce w latach 2000-2020 [32], [33].

Lata	Mężczyźni		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
2010	107	0,57	0,39
2011	109	0,58	0,37
2012	144	0,77	0,49
2013	144	0,77	0,49
2014	127	0,68	0,41
2015	139	0,75	0,44
2016	149	0,80	0,45
2017	138	0,74	0,42
2018	154	0,83	0,45
2019	149	0,80	0,43
2020	113	0,6	0,3

Wskaźnik „surowy” zapadalności określa liczbę zachorowań na 100 tys. mężczyzn w danej populacji w ciągu roku.

Częstość wykrywanych zachorowań na raka piersi w Polsce w 2010 roku była o 35% niższa w porównaniu ze średnią dla krajów Unii Europejskiej [32], co może potencjalnie wynikać z gorszego dostępu do diagnostyki w naszym kraju.

Połowa zachorowań na raka piersi dotyczy grupy kobiet pomiędzy 50. a 69. rokiem życia [38], a u kobiet poniżej 40. roku życia nowotwór ten występuje stosunkowo rzadko. Jednocześnie ostatnie badania wskazują na dramatyczne zwiększenie liczby diagnozowanych przypadków raka piersi u kobiet przed menopauzą, szczególnie w grupie wiekowej 45-69 lat. W ciągu ostatnich 30 lat zachorowalność na raka piersi u kobiet w wieku 20-49 lat wzrosła prawie 2-krotnie i trend ten nadal się utrzymuje. Oznacza to, że rak piersi coraz częściej dotyka kobiet w pełni aktywnych w życiu zawodowym, rodzinnym i społecznym [3]. Jednocześnie liczba zgonów z powodu raka piersi utrzymuje się na tym samym poziomie, zatem w Polsce jest coraz więcej kobiet, które żyją z tą chorobą. Dane przedstawione w 2014 roku wskazywały, że z rakiem piersi zdiagnozowanym w ciągu ostatnich 5 lat żyło blisko 70 000 osób, a prognozy przewidywały, że w ciągu najbliższych 10 lat od 2014 roku liczba kobiet, które co roku zachorują, będzie rosła i przekroczy 20 000 rocznie [3].

Chorobowość

Termin „chorobowość” odnosi się do liczby chorych w danej chwili na konkretną jednostkę chorobową. Współczynnik obejmuje osoby chorujące wcześniej oraz nowo stwierdzone przypadki. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C50 (nowotworu złośliwego piersi) głównym lub współistniejącym [61].

Tabela 10. Liczebność populacji z rozpoznaniem rakiem piersi (głównym lub współistniejącym) na postawie danych NFZ w latach 2018 – 2022 [61].

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów				
	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
Rozpoznanie ICD-10: C50	207 004	216 437	209 282	214 739	229 702
Chorobowość w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców, na podstawie danych z GUS	538,916	563,894	549,462	566,479	608,219

GUS – Główny Urząd Statystyczny.

Na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [61], liczba żyjących pacjentów, u których postawiono rozpoznanie raka piersi (C50) z rozszerzeniami (główne bądź współistniejące) w Polsce w 2022 roku wynosiła 229 702 (Tabela 10), co odpowiada chorobowości na poziomie 608 przypadków na 100 000 mieszkańców.

Umieralność

Rak piersi jest drugim rakiem pod względem śmiertelności w Polsce, zaraz po raku płuc:

- stanowi 15,1% ogółu zgonów a 15,3% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet;
- liczba zgonów w 2019 roku wyniosła 6 951 w przypadku kobiet i 83 w przypadku mężczyzn a w 2020 roku 6 956 w przypadku kobiet i 77 w przypadku mężczyzn;
- standaryzowany współczynnik umieralności wśród kobiet wyniósł 14,99/100 000 i 0,21/100 000 wśród mężczyzn w 2019 roku, a w 2020 roku odpowiednio 14,7 i 0,2/100 000 [21], [33].

Tabela 11. Umieralność na nowotwory piersi wśród kobiet w Polsce w latach 2000-2020 [32], [33].

Lata	Kobiety		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
2000	4712	23,90	157
2005	5112	25,95	14,89
2010	5226	26,30	13,70
2011	5437	27,36	14,19
2012	5574	283	14,11
2013	5816	29,27	14,51
2014	5975	308	14,77
2015	6319	31,84	14,64
2016	6493	32,73	14,85
2017	6670	33,63	14,95
2018	6895	34,77	14,70
2019	6951	358	14,99
2020	6 956	35,1	14,7

Wskaźnik „surowy” umieralności – określa liczbę zgonów na 100 tys. kobiet w danej populacji.

Tabela 12. Umieralność na nowotwory piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 2000-2020 [32], [33].

Lata	Mężczyźni		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
2000	37	0,20	0,15
2005	51	0,28	0,19
2010	59	0,32	0,21
2011	60	0,32	0,20
2012	77	0,41	0,26
2013	65	0,35	0,20
2014	49	0,26	0,15
2015	67	0,36	0,19
2016	83	0,45	0,25
2017	71	0,38	0,20
2018	75	0,40	0,21
2019	83	0,45	0,21
2020	77	0,4	0,2

Wskaźnik „surowy” umieralności – określa liczbę zgonów na 100 tys. mężczyzn w danej populacji.

Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych piersi występuje po 50. roku życia (90%), przy czym odsetek zgonów w kolejnych 5-letnich grupach wiekowych utrzymuje się na podobnym poziomie (około 10% zgonów). Ryzyko zgonu z powodu raka piersi systematycznie wzrasta wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych [32]. Współczynnik zgonów z powodu raka piersi wzrasta po 45. roku życia, natomiast w przedziale wiekowym 50–79 lat pozostaje niezmienny [38].

Wzrost umieralności utrzymywał się w Polsce do połowy lat 80. XX wieku, po czym nastąpiła stabilizacja współczynników na poziomie 15-16/10⁵, a od połowy lat 90. ubiegłego wieku utrzymuje się spadek umieralności z powodu raka piersi oceniany według wskaźników standaryzowanych, uwzględniających zmianę struktury wiekowej populacji [32], [3].

Przeżywalność

Wskaźnik względnej szansy przeżycia (wskaźnik przeżywalności) obrazujący proporcję liczby osób w danym wieku chorujących na raka, które przeżywają dany okres (np. 1 rok, 2 lata, 5 lat) w stosunku do liczby osób w danym wieku niechorujących na raka, przeżywających ten sam okres jest jednym z najlepszych mierników jakości opieki klinicznej i skuteczności leczenia [3].

Wskaźniki przeżycia chorych na raka piersi w Polsce są nadal dużo gorsze niż w innych krajach Europy. W odniesieniu do raka piersi wskaźniki 5-letnich przeżyć netto pacjentów zdiagnozowanych w latach 2010–2014 były niższe niż średnie z 24 krajów Unii Europejskiej (77 % w porównaniu z 83 % w całej Unii Europejskiej) [37].

Tabela 13. Przeżycie pacjentów w latach 2014-2020, z rozpoznaniem rakiem piersi (głównym lub współistniejącym C50) na podstawie danych NFZ [61].

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Ogółem
Ogółem	178 430	187 623	194 652	201 072	207 004	216 437	209 282	380 959
Żywi	135 068	148 076	159 269	170 833	182 554	198 556	199 861	302 796
Zmarli	43 362	39 547	35 383	30 239	24 450	17 881	9 421	78 163
Odsetek przeżycia	75,70%	78,92%	81,82%	84,96%	88,19%	91,74%	95,50%	79,48%

Wskaźniki przeżycia pacjentów w Polsce, z rozpoznaniem C50 w latach 2014-2020 oszacowane na podstawie danych NFZ zostały przedstawione w poniższej tabeli. Wskaźniki przeżycia pacjentów z rozpoznaniem C50 zdiagnozowanych w latach 2014-2020 nieznacznie wzrosły względem wskaźnika z lat 2010-2014 i wynosiły około 79,5% [61].

Prognozy

Prognoza przygotowana na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów na lata 2010–2025 wskazuje na wzrost zachorowalności na nowotwory piersi we wszystkich grupach wiekowych. U kobiet przed menopauzą wzrost zachorowalności prawdopodobnie będzie niewielki, a największego przyrostu zachorowalności należy spodziewać się w grupie kobiet między 50. a 69. rokiem życia, w związku z objęciem tej grupy badaniami przesiewowymi w kierunku raka piersi (w przedziale tym wystąpi prawdopodobnie ponad połowa zachorowań). Prognozowana na 2025 rok liczba zachorowań na nowotwory piersi jest o ponad 50% większa niż obserwowana w 2006 roku.

2.3.3. EPIDEMIOLOGIA RAKA PIERSI Z NISKĄ EKSPRESJĄ HER2

Zarówno w Polsce, jak i w krajach europejskich, szczegółowe dane dotyczące zachorowalności oraz umieralności na raka piersi z niską ekspresją HER2 nie są dostępne, podobnie jak w przypadku raka piersi miejscowo zaawansowanego czy przerzutowego. Można jednak założyć, iż praktycznie wszystkie zgony na raka piersi dotyczą zaawansowanego raka piersi. Autorzy raportu dotyczącego zaawansowanego raka piersi wskazują, że podobnie jak wczesny, zaawansowany rak piersi często jest rozpoznawany w grupie osób powyżej 50. roku życia, a u 30% chorych na raka piersi we wczesnym stadium dochodzi do uogólnienia choroby. Szacuje się, że u około 5-6% chorych rak piersi ma rozsiały charakter już w momencie rozpoznania. Zaawansowany/przerzutowy rak piersi postępuje szybko: w porównaniu z wczesnym rakiem piersi, gdzie 5-letnie przeżycie wynosi >80%, pacjenci z zaawansowaną chorobą umierają znacznie wcześniej: tylko 26% przeżyje co najmniej 5 lat [118]. Częściej jednak zaawansowany rak piersi występuje na skutek nawrotu choroby, który dotyka około 30-40% pacjentów, pierwotnie leczonych we wczesnych stadiach (czyli 0, I lub II). W tej grupie pacjentów, mimo radykalnego leczenia (operacyjne usunięcie guza i zajętych węzłów w skojarzeniu z tzw. systemowym leczeniem uzupełniającym i/lub radioterapią,

mającym na celu zniszczenie pozostałych komórek rakowych), u wielu chorych następuje nawrót choroby z przerzutami do innych narządów.

W poniższej tabeli przedstawiono dane odnośnie raka piersi w zależności od stopnia ekspresji HER2.

Tabela 14. Odsetek pacjentów z poszczególnymi wynikami ekspresji HER2 w badaniu immunohistochemicznym (IHC), na podstawie zidentyfikowanych badań.

Badanie	Liczba testów (n)	Wyniki				Ogółem niska ekspresja HER2
		IHC 0	IHC 1+	IHC 2+	IHC 3+	
Viale i wsp. 2022 [62]	233	NA	NA	NA	NA	63,2%
Scott i wsp. 2021 [63]	3727	35,9%	NA	NA	13%	51,1%
Watanabe i wsp. 2022 [64]	522	18%	NA	NA	8,8%	46%
Jiang i wsp. 2022 [65]	33417	32%	NA	NA	NA	68%
Schalper i wsp. 2014 [66]	2 590	33%	33%	24%	10%	57%
Kurozumi i wsp. 2016 [67]	280	33%	40%	12%	16%	52%
Schettini i wsp. 2021 [68]	3 689	40,3%	40,4%	19,3%	NA	59,7%
Gampenrieder i wsp. 2021 [69]	1 973	44,5%	NA	NA	20,3%	35,2%
Miglietta i wsp. 2021 [70]	547	38,9%	NA	NA	23,4%	37,3%
Horisawa i wsp. 2021 [71]	4918	17,1%	NA	NA	18,5%	64,4%
Brasó-Maristany i wsp. 2021 [72]	146	32,9%	NA	NA	12,3%	54,8%
Rosso i wsp. 2022 [73]	391	33,2%	NA	NA	NA	66,8%
Holthuis i wsp. 2022 [83]	HR+ 989	38%	NA	NA	15%	48%
	HR- 272	40%	NA	NA	21%	38%
Shi i wsp. 2023 [74]	Wszystkie 247	21,5%	NA	NA	27,1%	51,4%
	HR+ 135	17%	NA	NA	14,8%	68,1%
	HR- 112	26,8%	NA	NA	42%	31,3%
	DM 92	23,9%	NA	NA	30,4%	45,7%
Gampenrieder i wsp. 2023 [75]	691	68%	NA	NA	NA	32%
Li i wsp. 2022 [76]	1,433	56,9%	31,7%	11,7%	NA	43,1%
Tarantino i wsp., 2022 [77]	67	61%	NA	NA	NA	39%
Jiang i wsp., 2022 [78]	30 929	33,3%	NA	NA	NA	66,7%
Almstedt i wsp. 2023 [84]	148	38,6%	39,9%	12,8%	14,2%	61,4%
Raghavendra i wsp. (2022) [79]	1203	NA	NA	NA	NA	59,3%
Viale i wsp. 2022 [80]	781	32,9%	NA	NA	NA	Wszystkie: 67,1% HR+: 71,1% HR-: 52,5%
Martinez-Cannon i wsp. 2022 [81]	55	32,7%	NA	NA	20%	47,3%
Yuan i wsp. 2023 [82]	22 932	32%	NA	NA	19%	49%

NA – niedostępne; HR+ - rak z ekspresją receptorów hormonalnych; HR- rak bez ekspresji receptorów hormonalnych.

Guzy z niskim poziomem ekspresji HER2 stanowią heterogenną populację, która obejmuje zarówno raki piersi z ekspresją receptorów hormonalnych typu luminalnego, jak i potrójnie ujemne raki piersi. Odsetek raków piersi z oceną IHC 1+ lub 2+, które można sklasyfikować jako raki o niskim poziomie ekspresji HER2, w zidentyfikowanych badaniach [62]-[82] wahał się od 35,2% do 68%. Należy jednak zauważyć, że w niniejszych badaniach nie podano informacji o wyniku badania amplifikacji HER2 – ISH, którego wynik pozwala zaklasyfikować raki piersi z IHC 2+ jako HER2-dodatnie lub HER2-ujemne.

Dokładane oszacowanie liczebności populacji docelowej zostanie przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet (BIA).

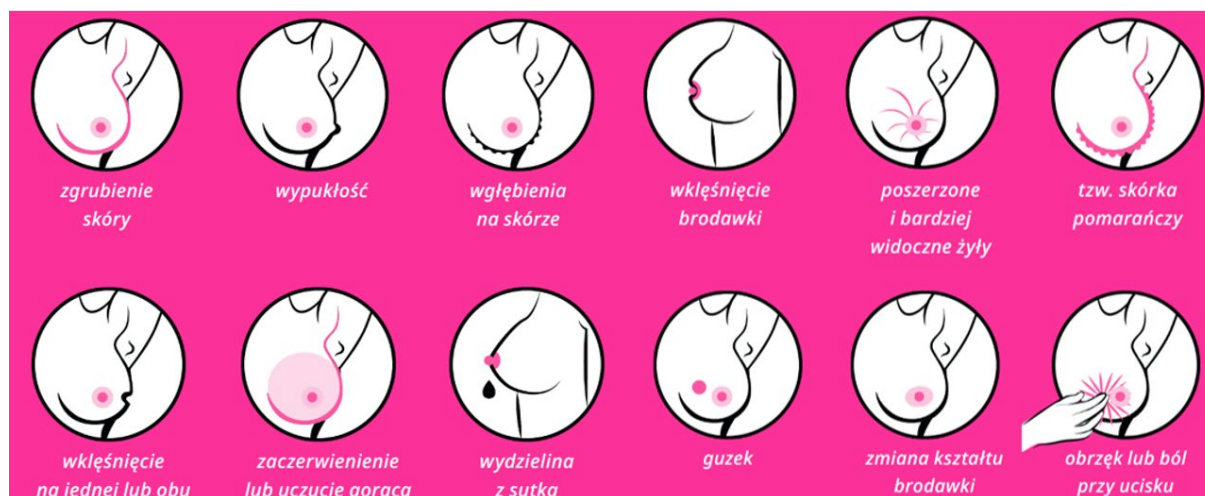
2.4. OBJAWY I POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE W RAKU PIERSI

2.4.1. OBJAWY RAKA PIERSI I PRZEBIEG CHOROBY

W początkowym etapie rak piersi przebiega bezobjawowo, a objawy kliniczne objawiają się po latach utajonego wzrostu i zależą od stadium zaawansowania. Najczęściej choroba rozpoznawana jest przypadkowo jako twardy, niebolesny guzek w piersi, wyczuwalny w badaniu palpacyjnym. W około 35% przypadków guz zlokalizowany jest w kwadrancie górnym zewnętrznym (górną bocznej części piersi), a najrzadziej, bo w około 5% przypadków – w dolnym wewnętrznym (dolnej przyśrodkowej części). Niekiedy pierwszą oznaką choroby, którą spostrzega chory, jest powiększenie pachowych węzłów chłonnych, a w dalszych etapach powiększenie węzłów szyjno-nadobojczykowych [4].

Do charakterystycznych, fizycznych objawów raka piersi należą:

- zmiana wielkości, kształtu, obrysu i napięcia skóry piersi;
- guz w obrębie gruczołu piersiowego;
- wciągnięcie brodawki sutkowej (występujące nagle, tj. rozwijające się w ciągu np. kilku tygodni);
- wciągnięcie skóry piersi i pojawienie się zmian w obrębie skóry piersi lub brodawki (np. obraz „skórki pomarańczy”, wgłębienia, zaczerwienienia, owrzodzenie, pogrubienie, asymetria brodawki);
- krwisty wyciek z brodawki sutkowej;
- powiększenie węzłów chłonnych po stronie guza (w dole pachowym, niekiedy szyjno-nadobojczykowym);
- owrzodzenie piersi;
- ból piersi bez uchwytnych przyczyn;
- asymetria piersi;
- świąd lub pieczenie brodawki;
- miejscowe objawy zapalenia: szybko narastający obrzęk, zaczerwienienie, ból, zwiększona temperatura ciała [21], [4], [40].



Rysunek 3. Fizyczne objawy raka piersi na podstawie materiałów przygotowanych przez Fundację OnkoCafe – Razem Lepiej [40].

W zaawansowanych stadiach choroby występują przerzuty, które mogą obejmować tkankę trzewną lub inną niż trzewna. Przerzuty trzewne definiuje się jako przerzuty w następujących lokalizacjach: wątrobie, płucach, jamie brzusznej (prowadzące do wodobrzusza), przestrzeni opłucnej (prowadzącej do wysięku opłucnowego) i mózgu. Przerzuty inne niż trzewne definiuje się jako przerzuty do kości, skóry i węzłów chłonnych [41], [42], [44]. U ponad połowy pacjentek, u których rozwinie się stadium IV raka piersi najczęstszym miejscem przerzutów są kości [41], [42], [44], [45]. Jednakże inny wzór zaobserwowano w badaniu Kennecke i wsp. [46] wskazującym, że nowotwory potrójnie ujemne charakteryzują się znacznie mniejszą częstością przerzutów do wątroby i kości, ale większą częstością przerzutów do mózgu, płuc i odległych węzłów chłonnych w porównaniu z innymi podtypami. W przypadku przerzutowego raka płuc z niską ekspresją HER2 wykryto przerzuty we wszystkich lokalizacjach narządów, bez znaczących różnic w rozmieszczeniu narządów w porównaniu z podtypami HER2-ujemnymi i HER2-dodatnimi [43].

2.4.2. METODY DIAGNOZOWANIA RAKA PIERSI I MONITOROWANIA EFEKTÓW TERAPII

Najważniejszym czynnikiem w istotny sposób wpływającym na wyniki leczenia raka piersi i przeżycie chorych jest wykrycie nowotworu w jak najwcześniejszym stadium rozwoju.

Odpowiednio przeprowadzona diagnostyka onkologiczna powinna umożliwiać ocenę stopnia zaawansowania klinicznego, ocenę stanu sprawności chorego, określenie czynników prognostycznych i predykcyjnych.

Zakres wstępnych badań diagnostycznych u chorych na raka piersi obejmuje:

1. Badanie podmiotowe (dotyczy zmian lub dolegliwości w obrębie piersi mających charakter pierwotny, przebytych wcześniej chorób piersi, chorób współistniejących, występowania nowotworów złośliwych w rodzinie, czasu wystąpienia pierwszej i ostatniej miesiączki, daty ciąży i porodów oraz dane dotyczące karmienia piersią i stosowania preparatów hormonalnych u kobiet) i przedmiotowe (ocena sprawności, pomiar masy ciała i wzrostu, badanie palpacyjne piersi, ocena skóry wokół piersi i brodawek, ocena umiejscowienia guza i jego stosunku do ściany klatki piersiowej i skóry, pomiar guza w dwóch wymiarach, ocena pachowych i nadobojczykowych węzłów chłonnych i innych narządów) [21].

2. Badania laboratoryjne:

- morfologia krwi z rozmazem;
- podstawowe badania biochemiczne (m.in. określające wydolność wątroby i nerek a także stężenie wapnia i fosfatazy alkalicznej).

3. Badania obrazowe piersi:

- obustronna mammografia (MMG);
- obustronna ultrasonografia (USG) piersi i węzłów pachowych;
- w zależności od wskazań rezonans magnetyczny (MR) (pomocny w poszukiwaniu pierwotnego ogniska u osób chorych, posiadających przerzuty w pachowych węzłach chłonnych lub w chorobie Pageta brodawki sutkowej, w diagnostyce zmian w piersiach u nosicielek mutacji w genach *BRCA* i innych wysokiego ryzyka).

4. Badania patomorfologiczne/mikroskopowe:

- biopsja cienkoigłowa;
- biopsja gruboigłowa;
- biopsja otwarta;
- biopsja cienkoigłowa pod kontrolą ultrasonografii, w przypadku podejrzanych węzłów pachowych [21], [7].

5. Konsultacja genetyczna u chorych obciążonych wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami, które mogą zwiększać ryzyko genetycznego uwarunkowania choroby nowotworowej.

6. W rakach miejscowo zaawansowanych i rakach wysokiego ryzyka dodatkowo wykonuje się:

- badanie obrazowe jamy brzusznej i miednicy (ultrasonografia, tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny);
- badanie obrazowe klatki piersiowej (rentgen lub tomografia komputerowa);
- badanie obrazowe kości (podejrzane ogniska w scyntygrafii należy potwierdzić badaniem rentgenowskim, tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym);

- pozytonowa Tomografia Emisyjna (badanie PET-TK), jako alternatywa dla wszystkich wyżej wymienionych łącznie;
- rezonans magnetyczny mózgu, zwłaszcza u chorych z pojawiającymi się objawami zajęcia ośrodkowego układu nerwowego [21], [3].

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Badanie fizykalne (przedmiotowe) wciąż ma duże znaczenie w diagnostyce raka piersi, ponieważ pozwala ono na wykrycie około 37% guzów złośliwych. Ponadto prowadzone podczas badania lekarskiego badanie podmiotowe (wywiad) i przedmiotowe umożliwiają ustalenie prawdopodobieństwa wystąpienia u pacjenta choroby nowotworowej oraz postawienie wstępnej diagnozy i, co najważniejsze, wybór odpowiednich badań w celu jej potwierdzenia. Ukierunkowanie dalszych działań często skraca czas do dokładnego rozpoznania i przyspiesza proces wdrożenia odpowiedniego leczenia [3].

Badania obrazowe

W diagnostyce raka piersi wykorzystuje się szerokie spektrum badań obrazowych, które umożliwiają wykrycie zmian, określenie ich położenia i rozmiarów, ocenę kształtu, jak i pozwalają wykryć przerzuty odległe. Należą do nich wspomniane wcześniej: mammografia (MMG), ultrasonografia (USG), rezonans magnetyczny (MR), pozytonowa tomografia emisyjna (PET).

Mammografia, będąca typem niskodawkowego prześwietlenia rentgenowskiego, wykonywana w dwóch projekcjach (górną-dolną i skośną), jest podstawową metodą diagnostyczną, którą stosuje się samodzielnie lub z uzupełniającym badaniem ultrasonograficznym. Według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Radiologów, mammografia stanowi podstawowe narzędzie do badań przesiewowych w kierunku raka piersi po 40. roku życia. Czulość mammografii w wykrywaniu zmian nowotworowych wynosi około 85% (zakres 50-90%), przy czym jest mniejsza w przypadku piersi o dużej gęstości, typowych dla kobiet w młodszym wieku. Część raków piersi, nawet wyczuwalnych w badaniu palpacyjnym, może być niewidoczna w obrazie mammograficznym. Mammografia może być rozszerzona o badanie tomosyntetyczne (DBT) i mammografię spektralną ze wzmocnieniem kontrastowym (CESM). Tomosynteza pozwala na uwidocznienie piersi na warstwach 1 mm i dokładne zbadanie jej struktury i zmian patologicznych a jednocześnie jest badaniem, które pozwala na zmniejszenie dawki promieniowania koniecznej do zbadania piersi. Mammografia spektralna ze wzmocnieniem kontrastowym jest techniką dwuenergetyczną, wykonywaną po podaniu dożylnie jodowego środka kontrastującego. Jednak w tym badaniu nie można ocenić kinetyki wzmocnienia kontrastowego, przez co zmniejsza się zdolność różnicowania zmian na łagodne i złośliwe [21].

Badanie ultrasonograficzne jest uzupełnieniem mammografii, szczególnie w różnicowaniu zmian torbielowatych i litych oraz w ocenie wielkości i granic zmian ogniskowych [21]. Ultrasonografię zaleca

się w ramach wyjściowej oceny stopnia zaawansowania nowotworu a także rutynowo do oceny pachowych węzłów chłonnych. Pod jej kontrolą wykonuje się także biopsję cienko- i gruboigłową oraz punkcje torbieli. Ultrasonografia jest wskazana szczególnie w przypadku piersi o dużej gęstości (cecha typowa dla młodych kobiet), a ze względu na swoje bezpieczeństwo jest zalecana także u kobiet w ciąży. Badanie ultrasonograficzne piersi, obok mammografii, należy wykonać w wyjściowej ocenie stopnia zaawansowania u wszystkich chorych na raka piersi, a także w ocenie pachowych węzłów chłonnych.

Obecnie najczulszym badaniem obrazowym w diagnostyce raka piersi w każdej grupie wiekowej jest rezonans magnetyczny, który dzięki bardzo dobrej przestrzennej i czasowej rozdzielczości tkankowej, pozwala na dokładne zobrazowanie morfologii piersi, w tym zaburzeń ich architektury i wykrycie małych guzków. Jednak zdecydowaną wadą tej metody jest częste przeszacowanie zasięgu nowotworu [98]. Rezonans magnetyczny jako badanie przesiewowe zalecany jest u osób z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi, tzn. z mutacją genów *BRCA1*, *BRCA2* lub obciążonych 50% ryzykiem tych mutacji (mutacja u matki lub siostry) lub ponad 20% ryzykiem zachorowania na raka piersi związanym z wywiadem rodzinnym, a także u osób, którzy poniżej 30. roku życia poddani byli radioterapii klatki piersiowej [3]. Czułość tej metody w wykrywaniu naciekającego raka piersi wynosi ponad 98% a swoistość od 90 do 95% [21].

Badania za pomocą techniki pozytonowej tomografii emisyjnej zalecane są w przypadku rozpoznania nawrotu choroby po leczeniu radykalnym, kiedy wyniki innych badań obrazowych nie są jednorodne oraz jako element wstępnej diagnozy w kierunku rozprzestrzeniania się raka wysokiego ryzyka i raka miejscowo zaawansowanego. Nie jest jednak zalecane przy ocenie zaawansowania ogniska pierwotnego i w wykrywaniu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych [21].

Badania patomorfologiczne/mikroskopowe

Każda nieprawidłowa masa podejrzana w kierunku rozrostu złośliwego stwierdzana w badaniu palpacyjnym czy obrazowym powinna zostać zweryfikowana w badaniu patomorfologicznym/mikroskopowym, które jako jedyne pozwala na ostateczne postawienie rozpoznania. Mikroskopowe rozpoznanie raka piersi jest bezwzględny warunkiem rozpoczęcia leczenia.

Do diagnostyki patomorfologicznej raka piersi wykorzystuje się biopsję węzła chłonnego. Jest to integralna część oceny zaawansowania zmian w piersi. Wyróżnia się:

- biopsję cienkoigłową, w celu potwierdzenia lub wykluczenia obecności przerzutów w węzłach chłonnych, przed rozpoczęciem terapii (wykonywana pod kontrolą ultrasonografii lub mammografii, poza zmianami łatwo dostępnymi palpacyjnie, nie powinna być wykonywana w diagnostyce guza pierwotnego, z wyjątkiem zmian bardzo małych);

- biopsję gruboigłową (mammotomiijną), sposób preferowany i konieczny w celu wiarygodnej oceny receptorów hormonalnych oraz HER2, jeśli planowane jest wstępne leczenie systemowe;
- biopsję węzła wartowniczego (węzła, do którego nowotworowe komórki rozprzestrzeniają się z guza w pierwszej kolejności);
- biopsję chirurgiczną;
- badanie śródoperacyjne;
- badanie patomorfologiczne bioptatu pooperacyjnego [21], [11], [7].

Podczas badania mikroskopowego pobranego materiału patomorfolog określa charakter zmian: rodzaj komórek (typ histologiczny), stopień ich złośliwości, a w przypadku materiału operacyjnego także wielkość guza, zajęcie węzłów chłonnych (zaawansowanie nowotworu), czy też za pomocą dodatkowych badań określa bardziej specyficzne cechy, takie jak obecność lub brak określonych receptorów i białek na błonach komórek nowotworowych [3].

Przykład raportu patomorfologicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Raport patomorfologiczny [21].

Raport patomorfologiczny	
1. Rodzaj materiału operacyjnego	
2. Procedura chirurgiczna	
3. Badanie makroskopowe	
4. Badanie mikroskopowe (cechy oceniane obowiązkowo)	Typ histologiczny raka według klasyfikacji WHO 2019
	Stopień złośliwości histologicznej (wraz z punktami za elementy składowe jego oceny)
	Wymiary raka naciekającego
	Wielogniskowość
	Swoiste narządowo cechy mikroskopowe istotne dla oceny pTNM określane wg VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (owrzodzenie, guzki satelitarne, naciek mięśnia piersiowego, naciek ściany klatki piersiowej, choroba Pageta)
5. Marginesy chirurgiczne	Szerokość najwęższego marginesu chirurgicznego dla raka naciekającego oraz komponentu <i>in situ</i> , obecność lub brak obecności powięzi
6. Inne swoiste narządowo cechy mikroskopowe (oceniane warunkowo)	Zmiany towarzyszące (np. rak <i>in situ</i>)
	Ocena histologiczna brodawki piersiowej
	Ocena zmian po leczeniu przedoperacyjnym, komórkowość
	pCR
	pPR
7. Stan węzłów chłonnych	pNR
	Liczba ocenionych węzłów chłonnych
	Liczba ocenionych wartowniczych węzłów chłonnych
	Liczba węzłów chłonnych z makroprzerzutami, mikroprzerzutami, izolowanymi komórkami raka, średnica największego z przerzutów
	Obecność naciekania nowotworowego tkanki tłuszczowej wokół węzłów
8. pTNM i wynikający z niego stopień zaawansowania (S, Stage), podtypy	
9. Markery czynników predykcyjnych i prognostycznych	Receptory estrogenowe (ER)
	Receptory progesteronowe (PgR)
	HER2/neu IHC
	HER2/neu FISH
	Ki67
	Luminalny A

Raport patomorfologiczny	
10. Podtypy biologiczne naciekającego raka piersi (dla raka bez specjalnego typu i raka zrazikowego)	Luminalny B (HER2-ujemny)
	Luminalny B (HER2-dodatni)
	HER2-dodatni (nieluminalny)
	Przewodowy trójjemny
11. Podtypy biologiczne naciekającego raka piersi (specjalne typy raka piersi)	Hormonozależne
	Hormononiezależne

FISH - hybrydyzacja in situ (ang. *Fluorescent in situ hybridization*); pCR – odpowiedź całkowita w badaniu patologicznym (ang. *Pathological complete response*); pNR – brak odpowiedzi całkowitej w badaniu patologicznym (ang. *Pathological no response*); pPR - patologiczna odpowiedź częściowa (ang. *Pathological partial response*).

Jeśli zabieg operacyjny był poprzedzony leczeniem systemowym, raport patomorfologiczny powinien zawierać te same elementy, które zostały przedstawione w powyższej tabeli, a dodatkowo także określenie odpowiedzi na leczenie: komórkowość, wymiar największego przerzutu, o ile pozostał po leczeniu, zmiany w piersi wynikające z zastosowanego leczenia oraz zmiany w węzłach chłonnych wynikające z zastosowanego leczenia [21].

W ocenie odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe zaleca się stosowanie systemu, który uwzględni szczegółową ocenę raka naciekającego, raka *in situ* i zmian w węzłach chłonnych po leczeniu, a jednym z najczęściej stosowanych jest system oceny według Pinder opisany w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ocena odpowiedzi na leczenie systemowe w raku piersi według Pinder [21].

Ocena odpowiedzi	
Pierś	
Całkowita odpowiedź (pCR)	<ul style="list-style-type: none"> • bez resztkowego raka lub • bez resztkowego raka naciekającego, ale z obecnością raka <i>in situ</i>
Częściowa odpowiedź	<ul style="list-style-type: none"> • minimalna choroba resztkowa (<10% nowotworu resztkowego) lub • odpowiedź z obecnością 10–50% przetrwałego utkania raka lub • >50% przetrwałego utkania raka z obecnymi cechami uszkodzenia po leczeniu
Bez cech odpowiedzi na leczenie	-
Węzły chłonne	
• Bez przerzutów i bez zmian związanych z leczeniem	
• Bez przerzutów, ale widoczne cechy odpowiedzi na leczenie	
• Obecne przerzuty, ale z cechami odpowiedzi na leczenie	
• Obecne przerzuty i bez cech odpowiedzi na leczenie	

Wykrycie raka piersi w jak najwcześniejszym stadium rozwoju znacznie zwiększa odsetek wyleczeń i wpływa na obniżenie o około 25% wskaźnika umieralności. Wczesne wykrycie zmiany nowotworowej umożliwia także zastosowanie oszczędzającego zabiegu chirurgicznego z zachowaniem piersi. Niestety, długi okres bezobjawowego rozwoju nowotworów złośliwych oraz wciąż niski poziom wiedzy onkologicznej w polskim społeczeństwie powodują, że wiele (wg niektórych źródeł nawet około 50%) przypadków raka piersi wykrywanych jest w stadium wysokiego zaawansowania [3].

2.5. ROKOWANIE W RAKU PIERSI

Stoień zaawansowania choroby jest istotnym, niezależnym czynnikiem determinującym rokowanie i szanse przeżycia chorych na raka piersi. Rak piersi wykryty i leczony we wczesnych stadiach zaawansowania może być całkowicie uleczalny, natomiast w przypadku chorych z nowotworem zaawansowanym, poza nielicznymi wyjątkami, brak jest możliwości skutecznego wyleczenia i występuje wysoki odsetek zgonów, mimo że u części chorych udaje się przedłużyć przeżycie całkowite i poprawić jakość życia [3].

Tabela 17. Prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat od momentu postawienia diagnozy w zależności od stadium zaawansowania raka piersi w populacji amerykańskiej na podstawie *American Cancer Society* [3].

Stoień zaawansowania	Wskaźnik względnej szansy przeżycia
0	100%
I	100%
II	93%
III	72%
IV	22%

Przeżycie względne: proporcja liczby osób w danym wieku chorujących na raka, które przeżywają dany okres (np. 1 rok, 2 lata, 5 lat), w stosunku do liczby osób w danym wieku niechorujących na raka, przeżywających ten sam okres.

Poza stopniem zaawansowania choroby nowotworowej, do innych czynników o znaczeniu rokowniczym/prognostycznym należą:

- typ histologiczny raka:
 - dobre rokowanie: rak zrazikowy przedinwazyjny, rak przewodowy przedinwazyjny, rak śluzowaty, rak rdzeniasty;
 - średnie rokowanie: rak zrazikowy inwazyjny, rak przewodowy inwazyjny, rak apokrynowy;
 - złe rokowanie: rak zapalny, rak z komórek sygenetowatych, rak z komórek zawierających lipidy, rak metaplastyczny;
- stopień złośliwości histologicznej raka, oceniany za pomocą skali uwzględniającej fenotyp komórek nowotworowych, ich zdolności formatywne oraz indeks mitotyczny (każda z tych cech jest oceniana w skali trzypunktowej, a im wyższa suma punktów za każdą z cech, tym rokowanie jest gorsze):
 - dobre rokowanie: rak dobrze zróżnicowany (3–5 pkt G1);
 - średnie rokowanie: rak średnio różnicowany (6–7 pkt G2);
 - złe rokowanie: rak niskozróżnicowany (8–9 pkt G3);
- stan regionalnych węzłów chłonnych:
 - wielkość guza;
 - obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy;
 - liczba węzłów zajętych przerzutami;

- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan/ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych;
- stan/ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu *HER2*:
 - HER2 należy do grupy nabłonkowych czynników wzrostu; jest czynnikiem złej prognozy wskazującym na krótszy czas przeżycia oraz możliwość wystąpienia przerzutów wisceralnych;
 - jego występowanie w komórkach raka piersi jest wskazaniem do celowanego leczenia trastuzumabem i/lub modyfikacji leczenia chemicznego;
- wskaźnik proliferacji Ki67 i inne markery proliferacji nowotworowej:
 - badanie indeksu Ki-67 polega na wykrywaniu przy pomocy badań immunohistochemicznych, w jądrach komórkowych białek, tzw. antygenów proliferacji komórkowej pojawiających się od fazy G1 cyklu komórkowego, stężenie tych białek (a także intensywność reakcji immunohistochemicznych) wzrasta wraz z fazą cyklu;
- wiek pacjentów:
 - występowanie raka piersi przed 35. rokiem życia wiąże się z jednej strony z gorszym rokowaniem (czynniki genetyczne takie jak mutacje w zakresie genów *BRCA1/2*), z drugiej natomiast ze znacznie lepszą reakcją na leczenie cytotoksyczne;
- czas operacji:
 - czynnik często bagatelizowany przez chirurgów, tymczasem 15-letnie przeżycia obserwuje się 4-krotnie częściej u kobiet operowanych w fazie lutealnej cyklu miesięcznego;
- masa ciała:
 - otyłość wpływa na przeżycie niezależnie od innych czynników prognostycznych [21], [11];
- obecność mutacji *BRCA*:
 - w badaniu przeprowadzonym w Polsce, wskaźnik 10-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 65,9% dla nosicieli mutacji *BRCA1* i 81,1% dla osób niebędących nosicielami mutacji [119];
- nawroty choroby:
 - po nawrocie choroby rokowanie ulega dalszemu pogorszeniu, że znacznym spadkiem przeżycia obserwowanego u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą i u pacjentów z przerzutami odległymi w porównaniu z pacjentami z nawrotem lokoregionalnym.

Spśród wymienionych czynników prognostycznych, profil ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych oraz HER2, a także wiek chorego są równocześnie czynnikami predykcyjnymi, ponieważ w jednoznaczny sposób implikują sposób leczenia [11]. W kwalifikacji do leczenia hormonalnego odczyn receptorów estrogenowych lub progesteronowych osiągający $\geq 1\%$ komórek nowotworowych traktowany jest jako dodatni i podatny na terapię. Raki bez receptorów hormonalnych traktowane są jako niepodatne na hormonoterapię, natomiast ich ekspresja związana jest z wrażliwością na hormonoterapię, mniejszą wrażliwością na chemioterapię i lepszym rokowaniem [21].

Rokowanie w grupie polskich pacjentów chorujących na raka piersi jest znacznie gorsze niż osób poddanych leczeniu w Stanach Zjednoczonych lub Europie Zachodniej. W badaniu EURO CARE-3, przeprowadzonym w 2003 roku, zaraportowano odsetek 5-letnich przeżyć względnych (tożsamy z wyleczeniem) na poziomie około 63% u pacjentów, u których raka wykryto w latach 1990-1994. Dla porównania, odsetek przeżyć 5-letnich w niektórych krajach europejskich przekracza 80% a w Stanach Zjednoczonych wynosi niemal 90% [87].

W zależności od typu zaawansowanego raka piersi, mediana czasu przeżycia od momentu rozsiewu wynosi od 1 do 4 lat. W przypadku raka:

- hormonozależnego (HER2-ujemny/ER/PgR-dodatni) - u pacjentów zwykle przez kilka lat udaje się utrzymać dobrą kontrolę choroby nowotworowej przy użyciu hormonoterapii;
- HER2-dodatniego (bez względu na ekspresję ER/PgR) - od czasu wprowadzenia nowoczesnych metod terapii anti-HER2 rokowanie znacznie się poprawiło, a mediana czasu przeżycia sięga 4 lat;
- **potrójnie receptorowo ujemnego (HER2-ujemny/ ER-ujemny/gR-ujemny)** - rokowanie pacjentów jest najgorsze, a mediana czasu przeżycia wynosi około 1 roku [4].

2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA RAKA PIERSI ORAZ OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Choroby nowotworowe stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów zarówno w społeczeństwach krajów wysoko rozwiniętych, jak i nisko rozwiniętych. W ostatnich latach ich natężenie zwiększyło się szczególnie, co spowodowało, że nowotwory stały się nie tylko poważnym problemem zdrowotnym, ale też społecznym i ekonomicznym [30].

2.6.1. JAKOŚĆ ŻYCIA

Choroba nowotworowa manifestuje się zarówno objawami fizycznymi i psychicznymi, a także zaburza funkcjonowanie w sferze społecznej, rodzinnej, duchowej czy seksualnej. Ponadto, ze względu na rokownicze znaczenie poziomu jakości życia, jego ocena u chorych z rakiem piersi jest bardzo istotna i pozwala na dobranie optymalnej terapii, a interwencje mające na celu poprawę jakości życia mogą wpływać na większe powodzenie terapii przeciwnowotworowej i wydłużyć czas przeżycia [38].

Spśród wielu dostępnych kwestionariuszy do oceny poziomu jakości życia, najczęściej stosuje się kwestionariusz podstawowy EORTC QLQ-C30 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) i moduł dla chorych z rozpoznaniem raka piersi EORTC

QLQ-BR 23 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Breast Cancer 23*) [91].

Czynniki odpowiadające za poziom jakości życia z rakiem piersi można podzielić na trzy podstawowe grupy: czynniki socjodemograficzne, kliniczne i psychosocjalne [38].

Tabela 18. Wielowymiarowa ocena jakości życia [38].

Zmienne kliniczne	Czynniki psychosocjalne	Zmienne socjodemograficzne
<ol style="list-style-type: none"> 1. Klasyfikacja zaawansowania nowotworu. 2. Typ nowotworu. 3. Rodzaj zastosowanego leczenia. 4. Objawy i skutki uboczne. 5. Poziom bólu. 6. Stopień sprawności funkcjonalnej. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poziom akceptacji choroby. 2. Poziom koherencji. 3. Strategia radzenia sobie z chorobą. 4. Strategia radzenia sobie z bólem. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek. 2. Płeć. 3. Stan cywilny. 4. Wykształcenie.

Jakość życia chorych na nowotwory piersi jest znacznie niższa, w porównaniu z populacją zdrową [88]. Badanie przeprowadzone wśród 208 kobiet, które zamieszkiwały obszary wiejskie Indii, zaraportowało umiarkowaną jakość życia wśród kobiet z rozpoznaniem raka piersi. W badaniach uwzględniono wpływ zmiennych socjodemograficznych. Negatywnie związane z jakością życia były: młody wiek pacjentki, brak wykształcenia i brak partnera; zatrudnienie, wysoki miesięczny dochód i wyższe poczucie własnej wartości wpływały na jakość życia pozytywnie [89]. Wykazano, że kobiety młodsze znacznie częściej poddają się negatywnym emocjom dotyczących nawrotu choroby [90].

W poniższej tabeli zestawiono wybrane aspekty, związane w wpływem diagnozy raka piersi na jakość życia chorych.

Tabela 19. Aspekty związane w wpływem diagnozy raka piersi na jakość życia chorych.

Obszar	Opis
Aspekty psychiczne - stres spowodowany chorobą, depresja, lęk i gniew	<ul style="list-style-type: none"> • w całym okresie trwania procesu diagnozowania raka piersi oraz jego leczenia towarzyszy długotrwałe napięcie emocjonalne i lęk. Pojawiają się także inne stany psychiczne, takie jak depresja, gniew, poczucie zagrożenia, zaburzenie obrazu własnej osoby czy dezintegracyjne zaburzenia osobowości [92]. • wraz ze wzrostem poziomu lęku i depresji następuje pogorszenie ogólnego funkcjonowania we wszystkich jego wymiarach. Nasiloną depresja doprowadzić może do wzmożonego odczuwania dolegliwości somatycznych, obniżenia motywacji do leczenia, braku apetytu i upośledzenia stanu odżywienia oraz zaburzeń snu, co pogarsza stan chorych [38].
Czynniki psychosocjalne - akceptacja choroby, koherencja i strategia radzenia sobie z chorobą	<ul style="list-style-type: none"> • poczuciem koherencji to zdolność zrozumienia wydarzeń, poczucie zaradności i sensowności podejmowanych działań i kreowania własnego życia [38]. Poziom koherencji wpływa przed wszystkim na sposób, w jaki pacjenci radzą sobie z chorobą i strategię, które wybierają a także na ogólną jakość życia, funkcjonowanie poznawcze i funkcjonowanie społeczne. Zaobserwowano ponadto, że u chorych z wyższym poczuciem koherencji zmniejszeniu może ulegać ryzyko progresji choroby [97]; • chorzy z rakiem piersi wykazują umiarkowany poziom akceptacji choroby a ta akceptacja wiąże się z pozytywnym wpływem na ocenę jakości ich życia [99].
Problemy z akceptacją własnego ciała i utratą poczucia kobiecości	<ul style="list-style-type: none"> • symboliczne postrzeganie piersi jako atrybutu kobiecości powoduje, że po leczeniu chirurgicznym wiele kobiet doznaje urazu i nie akceptuje własnego ciała, co związane jest z przeświadczeniem utraty atrakcyjności fizycznej [93]; • po upływie roku od przeprowadzenia zabiegu operacyjnego 25% kobiet wykazuje wysoki poziom stresu, a amputacja piersi oznacza dla nich zmianę obrazu własnego ciała i utratę

Obszar	Opis
	<p>istoty kobiecości, a to wpływa na funkcje seksualne i społeczne. Badania wykazały, że chore po zabiegu oszczędzającym pierś były bardziej zadowolone z obrazu własnego ciała po 1-5 latach od przeprowadzenia leczenia operacyjnego, w porównaniu z pacjentkami po zabiegu mastektomii w tym samym okresie. Zaobserwowano również, że pacjentki po jednoczesowej rekonstrukcji piersi, w porównaniu z tymi, które miały ten zabieg odroczonej, cechowała lepsza jakość życia, szybciej wracały do równowagi psychicznej, lepiej radziły sobie z trudną sytuacją i wykazywały większą pewność siebie, co wynikało m.in. z braku konieczności stosowania protez zewnętrznych i zmierzenia się z istotnymi wadami ciała [38].</p>
<p>Problemy z płodnością, przedwczesną menopauzą</p>	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku młodych kobiet olbrzymie znaczenie mają potencjalne następstwa leczenia raka. Kobiety odczuwają lęk dotyczący swojej przyszłości jako matki, wystąpienia przedwczesnej menopauzy czy obawy związane z karmieniem dziecka [94]; • diagnoza i konieczność podjęcia radykalnego leczenia, wzmocniona dodatkowo perspektywą prawdopodobnej utraty płodności, stanowi silny czynnik depresyjny; • rak piersi zdiagnozowany w czasie ciąży powoduje, że efekty leczenia przeciwnowotworowego dotyczą nie tylko chorej, ale mogą skutkować spontanicznymi poronieniami, niską masą urodzeniową dziecka czy zahamowaniem jego rozwoju.
<p>Wpływ na życie rodzinne i towarzyskie oraz sytuację ekonomiczną</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nasilenie depresji powoduje wzrost napięcia w rodzinie, zwiększoną pobudliwość emocjonalną i pesymistyczne wizje przyszłości [95]; ale także pogorszenie sytuacji materialnej, problemy w pracy, obniżenie pozycji społecznej czy wycofanie z relacji społecznych, skutkujące alienacją z otoczenia [92]; • sposób radzenia sobie z wymienionymi stanami psychicznymi w dużej części zależy od wsparcia najbliższych członków rodziny oraz innych czynników generujących w każdym człowieku poczucie bezpieczeństwa, jak np. stabilizacja życiowa czy ekonomiczna [3]; • często członkowie rodziny i bliscy towarzyszą choremu przez cały czas trwania terapii, aktywnie uczestnicząc w procesie leczenia i podejmując współpracę z zespołem leczącym. Pomoc bliskich jest konieczna także po zakończeniu leczenia, kiedy chory zmagają się z silnymi dolegliwościami związanymi z efektami choroby lub jej terapii.
<p>Aspekty fizyczne związane z przebiegiem choroby i działania niepożądane stosowanych terapii</p>	<ul style="list-style-type: none"> • metody leczenia raka piersi, zarówno zabiegi chirurgiczne, chemioterapia, jak i radioterapia związane są z występowaniem określonych, często nieuniknionych zdarzeń/działań niepożądanych, które w istotny sposób wpływają na jakość życia. Za najbardziej uciążliwe uznaje się zmęczenie, ból piersi i obrzęk kończyny górnej, występujący najczęściej po zabiegu mastektomii a rzadziej po zabiegu rekonstrukcji piersi [96]; • działania niepożądane związane z chemioterapią, takie jak nudności, wymioty lub fizyczne dysfunkcje po radykalnej mastektomii wpływają na motoryczne i somatyczne zdolności chorego, zmniejszając sprawność w wykonywaniu podstawowych czynności i zachowanie niezależności w życiu codziennym, a także utrudniają lub nawet uniemożliwiają pełnienie ról społecznych [3].

2.6.2. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE

Koszty ponoszone przez chorego i rodzinę z powodu raka piersi

Rzeczywiste pogorszenie sprawności fizycznej osoby chorej na raka piersi, brak możliwości kontynuacji lub podjęcia nowych aktywności, silne emocje towarzyszące diagnozowaniu i leczeniu, jak i obniżona jakość życia powodują, że choroba ta jest obciążeniem dla rodziny i bliskich chorych. Istotnie ogranicza lub zmusza do całkowitego wycofania się chorego z życia społecznego, jak i zawodowego oraz zmienia sytuację ekonomiczną. Niezdolność chorego do pracy czy też niemożność wykonywania pracy przez innych członków rodziny z powodu sprawowania opieki implikuje zmniejszenie dochodów gospodarstwa domowego i nawarstwianie się z kosztów leczenia [3].

Jednocześnie, chorzy na raka piersi, którzy chcą pozostać aktywni zawodowo, obawiają się reakcji otoczenia, stygmatyzowania lub negatywnych reakcji przełożonych w związku z częstszymi nieobecnościami w pracy i niedyspozycjami. Kwestia zmniejszenia budżetu rodzinnego wynikającego z

obniżenia dochodów w związku z tymczasową lub trwałą niezdolnością chorego do pracy jest szczególnie istotna w kontekście wysokich bezpośrednich wydatków finansowych [3].

Mimo, że koszty leków i zabiegów medycznych oraz rehabilitacyjnych (tj. rekonstrukcja piersi, terapia limfatyczna) są częściowo finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia, to ich wycena odbiega od rzeczywistych kosztów lub są one niedostosowane do potrzeb pacjentów. Ponadto, obok kosztów ponoszonych po zakończeniu leczenia pacjenci, którzy na skutek leczenia nie są zdolni do podjęcia ponownej pracy, muszą ubiegać się o odpowiednie zaświadczenia z Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) i świadczenie rentowe, co często jest procesem długotrwałym. W jednym z badań, spośród uwzględnionych kobiet z zaawansowanym rakiem piersi w wieku poniżej 59. roku życia, które bezpośrednio przed zachorowaniem były aktywne zawodowo lub były osobami bezrobotnymi, aż blisko 38% po zakończeniu leczenia przeszło na rentę [3]. Co istotne, zalecane jest wprowadzenie celowanej terapii molekularnej na najwcześniejszych etapach leczenia raka, aby leczenie było krótsze i ograniczone w czasie, co może być dodatkową korzyścią dla płatnika publicznego.

Koszty ponoszone przez Narodowy Fundusz Zdrowia

Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) przeznaczył na leczenie nowotworu piersi, szyjki macicy i jajnika od 624,5 mln zł do 695,7 mln zł rocznie, w latach 2010-2014. Największy udział w kosztach miała opieka nad chorymi na raka piersi, wynosząca od 75 do 79% łącznych środków: od 521 307 zł w 2010 roku do 543 766 zł w 2014 roku. Dominujące znaczenie miała opieka szpitalna, wynosząca rocznie 70% środków przeznaczonych na leczenie [99], [122].

Koszty refundacji leków

Średni roczny całkowity koszt leczenia pacjenta z rakiem piersi w roku 2022, oszacowany przez AOTMIIT wyniósł 9 334,65 zł. Zawężając analizę na program lekowy dla pełnego sprawozdanego roku – 2022, średni koszt refundacji wyłącznie substancji czynnych u pacjenta w programie leczenia raka piersi wyniósł 50 559,37 zł [61]. Nie jest to jednak cena uwzględniająca zawarte porozumienia podziału ryzyka (RSS).

Tabela 20. Koszty refundacji leków w Polsce u pacjentów z rakiem piersi w latach 2018-2022 [61].

Rok	Liczba pacjentów	Suma refundacji [zł]	Refundacja program lekowy [zł]	Refundacja chemioterapia [zł]	Program lekowy + chemioterapia [zł]
2018	207 004	1 307 695 8410	493 471 487,99	190 252 843,23	683 724 331,23
2019	209 282	1 406 542 877,40	443 950 701,73	192 996 278,90	636 946 980,63
2020	216 437	1 334 268 124,86	554 338 060,57	178 474 434,23	732 812 494,80
2021	214 739	1 577 667 221,43	640 755 0286	159 723 283,35	800 478 311,41
2022	229 702	2 144 188 671,51	787 522 700,29	184 554 214,62	973 029 482,78

W latach 2018-2022 wzrosła łączna kwota refundacji terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z rakiem piersi w Polsce; najwyższy wzrost odnotowano w przypadku refundacji leków finansowanych w ramach programu lekowego, dedykowanego leczeniu raka piersi [61]

Koszty ponoszone przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Wydatki Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) dotyczą finansowania w zakresie absencji chorobowej, rent z tytułu niezdolności do pracy, rent socjalnych, rehabilitacji leczniczej i świadczeń rehabilitacyjnych. Wydatki ZUS z tytułu leczenia nowotworu piersi, szyjki macicy i jajnika wynosiły w 2010 roku 248,3 mln zł i wzrosły do 311,7 mln zł w roku 2014, co stanowiło 0,96 - 16% wydatków na wszystkie jednostki chorobowe. Dominujące znaczenie w ogólnych kosztach wykazały wydatki na świadczenia dla pacjentów chorujących na raka piersi, wynosiły od 207,6 mln zł w 2010 roku do 234,3 mln zł w roku 2014. Według raportów opublikowanych przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) wzrosła również liczba wydawanych zaświadczeń lekarskich dla pacjentów z nowotworem piersi (ogółem): w 2012 roku było to 38 144, a w 2016 roku - 46 479, co oznacza wzrost o blisko 22%. Wraz ze wzrostem liczby wydawanych zwolnień lekarskich rośnie również łączna liczba dni absencji; w 2012 roku wyniosła 942 255 dni, natomiast w 2016 roku było to 1 099 652 dni (wzrost o blisko 17%) [4], [99], [122]. W 2023 roku liczba dni absencji chorobowej z powodu raka piersi (C50) została oszacowana na łącznie 1 392 tysięcy, na podstawie danych z blisko 74 tysięcy wydanych zaświadczeń lekarskich [157].

Koszty ponoszone przez społeczeństwo z powodu raka piersi

Całkowite koszty utraconej produktywności z powodu przedwczesnej śmierci (ang. *Mortality costs*) oraz koszty obniżonej produktywności (ang. *Morbidity costs*) związane z chorobami nowotworowymi w skali całej Europy zostały oszacowane w 2009 roku odpowiednio na blisko 43 mld euro oraz ponad 9 mld euro, z czego dla Polski wartości te wyniosły 1,3 mld euro oraz 0,4 mld euro. Wartości te oznaczają dla budżetu państwa stratę finansowego potencjału, która jest konsekwencją choroby nowotworowej osób aktywnych zawodowo, obejmującą zmniejszoną produktywność w wyniku nieobecności w pracy (czasowej lub trwałej niezdolności do pracy), zmniejszoną wydajność pracy z powodu choroby, a także utraconą produktywność z powodu przedwczesnej śmierci osób w wieku produkcyjnym. Ze względu na skalę zachorowalności oraz ciągle odbiegające od średnich europejskich wskaźniki przeżywalności, rak piersi generuje w Polsce bardzo wysokie koszty obniżonej i utraconej produktywności, które w wymiarze kraju stanowią istotną stratę polskiego sektora finansów publicznych.

W raporcie opublikowanym w 2013 roku, całkowite koszty utraconej produktywności z powodu przedwczesnej śmierci pacjentów z rakiem piersi w Polsce w roku 2012 oszacowano na poziomie 884,3 mln złotych [3]. Szacunki przeprowadzono na podstawie liczby zgonów w roku 2010 oraz skorygowanego wskaźnika utraconych potencjalnie produktywnych lat życia. W perspektywie wzrostu

zachorowalności na ten nowotwór złośliwy i braku inwestycji w opiekę onkologiczną poprawiającą długość i jakość życia tych chorych, co roku ten stracony potencjał finansowy będzie coraz wyższy [3].

Najnowsze dane dotyczące kosztów ponoszonych z powodu raka piersi w Polsce w latach 2017-2019 przedstawiono w opracowaniu [123]. Obliczenia kosztów bezpośrednich oparto na danych przekazywanych przez NFZ dla pacjentek z rozpoznaniem raka piersi. Koszty opieki medycznej obejmowały następujące elementy: koszt programu badań przesiewowych, pakietu onkologicznego, leczenia operacyjnego, hospitalizacji, programu lekowego, chemioterapii, radioterapii oraz opieki ambulatoryjnej. Koszty pośrednie w postaci kosztów absencji obliczono na podstawie danych GUS (produkt krajowy brutto, liczba pracujących) oraz bazy danych ZUS (liczba dni zwolnień lekarskich). Łączne wydatki na raka piersi z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich i pośrednich wyniosły odpowiednio 305 mln euro, 333 mln euro i 345 mln euro odpowiednio w latach 2017, 2018 i 2019. Całkowite koszty opieki zdrowotnej w 2019 r. były o 4114 tysięcy euro niższe niż w 2018 r., co wynikało ze zmniejszenia wydatków na program lekowy, pomimo obserwowanego wzrostu wszystkich pozostałych kosztów. Z kosztów bezpośrednich najwięcej wydatkowano na program lekowy (blisko 50% całkowitych kosztów bezpośrednich), jednak w 2019 roku obniżyły się one. W przypadku pozostałych parametrów koszty rosły z roku na rok, z czego najdroższe były zabiegi chirurgiczne (15%), radioterapia (12%) oraz program badań przesiewowych (10%). Koszty socjalne z tytułu raka piersi zostały oszacowane na około 120 364 tysięcy Euro w 2019 r.; w porównaniu do 2017 r. nastąpił wzrost utraty produktywności o 26% [123].

Nie zidentyfikowano danych polskich odnoszących się bezpośrednio do kosztów terapii nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2.

Bezpośrednie koszty leczenia przerzutowego raka piersi w Europie (Hiszpanii) wynoszą średnio 160 642 Euro na pacjenta rocznie przez 5 lat, a głównymi czynnikami wpływającymi na te koszty są koszty leków oraz koszty ich podania (36,5% całkowitych kosztów) oraz opieka paliatywna/najlepsza opieka wspomagająca (49% całkowitego kosztu) [29]. Wydaje się, że wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej w przypadku przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2 jest podobne jak w przypadku przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego, z uwagi na dotychczasowy brak rozróżnienia w praktyce klinicznej tych dwóch subpopulacji.

2.7. METODY LECZENIA RAKA PIERSI

Rozpoznanie a następnie leczenie raka piersi jest procesem długotrwałym i wieloetapowym. Powinno być prowadzone przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów z zakresu chirurgii onkologicznej, chirurgii plastycznej, onkologii klinicznej, onkologii radioterapeutycznej, radiologii, psychologii klinicznej, patomorfologii i rehabilitacji [21]. Istnieje wiele modeli terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu raka piersi, a dzięki ciągłemu poznawaniu wpływu czynników dziedzicznych, cech nowotworu i

jego mutacji genowych na przebieg choroby, są one uzupełniane o nowe, innowacyjne technologie. Podjęcie leczenia miejscowego lub systemowego wymaga oceny klinicznego i patomorfologicznego stopnia zaawansowania nowotworu, jego typu histologicznego, stopnia złośliwości oraz występowania receptorów ER, PgR i Ki67 oraz stanu HER2. Pod uwagę bierze się także ocenę zaawansowania zmian w obrębie guza pierwotnego i węzłów chłonnych, obecność przerzutów w narządach odległych oraz ich lokalizację i rozległość, dolegliwości bólowe, uporczywe objawy, stan zagrażający życiu, rodzaj wcześniejszego leczenia czy wiek chorego, stan menopauzalny i stan współistniejących i przebytych chorób [21], [4].

Metody leczenia raka piersi możemy podzielić w zależności od:

- sposobu oddziaływania na organizm:
 - leczenie miejscowe, mające na celu usunięcie pierwotnego guza bez oddziaływania na cały organizm. W leczeniu miejscowym wyróżnić można chirurgię i radioterapię;
 - leczenie systemowe, mające na celu oddziaływanie ogólne na wszystkie komórki organizmu. Wyróżniamy w tej grupie chemioterapię, hormonoterapię i terapię celowaną;
- momentu, w którym leczenie systemowe jest zastosowane:
 - leczenie przedoperacyjne, zwane neoadjuwantowym;
 - leczenie pooperacyjne, zwane adjuwantowym;
- celu zastosowanej terapii;
 - leczenie radykalne, mające na celu wyleczenie chorego;
 - leczenie paliatywne, mające na celu wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia chorego;
 - leczenie objawowe, mające na celu złagodzenie objawów choroby [32].

Szczegóły dotyczące ogólnych zasad leczenia raka piersi, z podziałem na poszczególne stadia zaawansowania omówiono w Aneksie, w rozdziale 9.3.1.

W systemowym leczeniu chorych na raka piersi stosuje się 3 główne metody:

- **chemioterapię:**
 - w celu uzyskania jak najszybszej odpowiedzi ogólnoustrojowej na leczenie, w sytuacji, gdy guz nowotworowy rośnie bardzo szybko lub gdy szybko pojawiają się przerzuty odległe;
 - stosowana w leczeniu większości raków potrójnie ujemnych, HER2-dodatnich i podtypu luminalnego B [7];
 - przypadku konieczności stosowania leczenia systemowego u kobiet młodych, przed menopauzą, chemioterapia jest przede wszystkim brana pod uwagę jako sposób leczenia raka piersi, zarówno w skojarzeniu z zabiegiem operacyjnym, jak i sama (w tym przypadku głównie jako leczenie paliatywne);

- chemioterapię podaje się zwykle co 1 – 3 tygodnie w postaci wlewów dożylnych (kroplówek), część pacjentów może także otrzymać dodatkową chemioterapię doustną po zakończeniu chemioterapii dożylnej;
- chemioterapia skojarzona w porównaniu z monoterapią skutkuje wyższymi odsetkami odpowiedzi na leczenie, wydłużeniem czasu do progresji oraz nieznacznym wydłużeniem czasu przeżycia, obarczona jest jednak wyższą toksycznością, a jej stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do chorych z dużą dynamiką choroby w dobrym stanie sprawności;
- cytostatykami o potwierdzonej najwyższej skuteczności w postaci najwyższych współczynników obiektywnych odpowiedzi są antracykliny i taksany;
- **hormonoterapię:**
 - celem hormonoterapii jest ograniczenie wpływu estrogenów na nowotwory określane jako ER-dodatnie, nazywane nowotworami hormonozależnymi;
 - hormonoterapia polega na przyjmowaniu tabletek lub podawana jest w postaci zastrzyków;
 - największą korzyść z hormonoterapii odnoszą pacjenci z nawrotem choroby co najmniej po 2 latach hormonalnego leczenia uzupełniającego, z rozsiewem ograniczonym do węzłów chłonnych, tkanek miękkich i kości. Obecność przerzutów w narządach mięsaszowych nie jest przeciwwskazaniem do rozpoczęcia hormonoterapii, szczególnie, gdy masa nowotworu jest niewielka i ma on małą dynamikę;
 - w ramach hormonoterapii stosuje się:
 - selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM), które blokują receptory estrogenowe na powierzchni komórek piersi, np. tamoksifen;
 - selektywne deregulatory receptora estrogenowego (SERD), które działają w podobny sposób do SERM, ale redukują także liczbę receptorów estrogenowych w komórkach nowotworowych, np. fulwestrant;
 - analogi gonadoliberyny (GnRH) czyli hormonu uwalniającego gonadotropiny, co hamuje czynności jajników u kobiet tzw. kastracja farmakologiczna (lub ich chirurgiczne usunięcie – kastracja chirurgiczna), mogą być stosowane w okresie przed- i okołomenopauzalnym w celu zmniejszenia podaży estrogenów z jajników do guza;
 - inhibitory aromatazy, które zmniejszają produkcję estrogenów w tkankach i narządach innych niż jajniki i są skuteczne tylko u kobiet po menopauzie, chyba że funkcja jajników u kobiet przed menopauzą jest zablokowana. Do inhibitorów aromatazy należą niesteroidowy anastrozol i letrozol oraz steroidowy eksemestan [7];
- **terapię celowaną:**
 - polegająca na stosowaniu leków blokujących specjalne szlaki sygnałowe, powodujące wzrost nowotworu:
 - leki anty-HER2 działające na receptor HER2, blokujące przekazywanie sygnału i zmniejszające proliferację komórek w nowotworach HER2-dodatnich tj. ze zwiększoną

ekspresją receptora HER2 lub amplifikacją genu *HER2*. Do leków anty-HER2 należą: trastuzumab, trastuzumab emtanzyny, lapatynib, pertuzumab, neratynib, trastuzumab derukstekan;

- inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4/6 (CDK4/6), które zmniejszają mnożenie się komórek w nowotworach. Należą do nich: palbocyklib, rybocyklib i abemacyklib;
- inhibitory mechanistycznego celu dla rapamycyny (mTOR), które zmniejszają wzrost i namnażanie się komórek nowotworowych, stymulowane przez szlak mTOR, np. ewerolimus;
- inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP), które utrudniają komórkom nowotworowym naprawianie uszkodzonego DNA, powodując ich śmierć, takie jak m.in. olaparyb i talazoparyb;
- inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) powstrzymujące wzrost naczyń krwionośnych w obrębie guza, takie jak bewacyzumab [11], [37], [4].

W Polsce podczas oceny ekspresji/amplifikacji HER2 w praktyce rozróżnia się obecnie jedynie dwie subpopulacje chorych:

- **HER2 dodatnich (wynik IHC 3+ lub ISH +);**
- **HER2 ujemnych (wynik IHC 0, 1+ lub 2+, przy jednoczesnym ISH-) [21].**

Zgodnie z tą interpretacją pacjenci z niską ekspresją HER2 (zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego B.9.FM [25]) są w praktyce traktowani i leczeni jak chorzy HER2 ujemni.

2.7.1. LECZENIE MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO RAKA PIERSI

Określenie „miejscowo zaawansowany rak piersi” odnosi się do nowotworu w stopniu zaawansowania II B, oraz III A–III C [21], [7]

- u większości chorych w tej grupie stosuje się wstępne systemowe leczenie, a następnie leczenie chirurgiczne w połączeniu z radioterapią lub radykalną radioterapię;
- w przedoperacyjnym i pooperacyjnym leczeniu systemowym miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie operacyjnym raku piersi;
- wybór metody miejscowego leczenia (chirurgii lub radioterapii) zależy przede wszystkim od odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe;
- u niemal wszystkich chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wskazana jest uzupełniająca radioterapia, która po zabiegu oszczędzającym obejmuje pierś, natomiast po amputacji – ścianę klatki piersiowej, w obu wypadkach z okolicą nadobojczykową;
- u chorych na raka zapalnego kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego po indukcyjnym leczeniu systemowym postępowaniem z wyboru jest amputacja piersi bez jednoczesowej rekonstrukcji;

- u chorych na raka piersi niekwalifikującego się do leczenia operacyjnego po indukcyjnym leczeniu systemowym postępowaniem z wyboru jest radykalna radioterapia [21], [7].

Leczenie wspomagające chorych otrzymujących leczenie systemowe:

- u chorych, którzy otrzymują chemioterapię o pośrednim i wysokim potencjalnie emetogennym, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych;
- u chorych, którzy otrzymują chemioterapię powodującą utratę włosów, zaleca się stosowanie czepków chłodzących a w przypadku ryzyka neuropatii – metody wywołujące okresowe niedokrwienie dłoni i stóp;
- u chorych, którzy otrzymują hormonoterapię związaną z wystąpieniem ryzyka powikłań kostnych przez obniżenie stężenia estrogenów, zaleca się suplementowanie witaminą D3 i wapniem [21], [7].

Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów:

- w przypadku miejscowych i regionalnych nawrotów należy zawsze rozważyć możliwość zastosowania leczenia o radykalnej intencji;
- u większości chorych z nawrotem po pierwotnym leczeniu oszczędzającym należy wykonać amputację;
- u chorych z nawrotem po amputacji, które kwalifikują się do leczenia operacyjnego, zaleca się wycięcie wznowy i radioterapię obejmującą ścianę klatki piersiowej. U chorych, którzy nie kwalifikują się do operacji stosuje się radioterapię radykalną lub paliatywną;
- wyłącznie leczenie systemowe chorych z miejscowym lub regionalnym nawrotem raka piersi jest dopuszczalne tylko w sytuacji, gdy nie ma możliwości zastosowania metod miejscowych [21], [7].

2.7.2. LECZENIE RAKA PIERSI W STADIUM PRZERZUTOWYM/ROZSIANYM

Rozsiany rak piersi jest chorobą przewlekłą, poza przypadkami izolowanych przerzutów, które usuwa się operacyjnie. Chorych z nowotworem w tym stadium najczęściej nie można wyleczyć. Jednocześnie leczenie pacjentów w stadium IV często może być prowadzone przez wiele lat.

Strategia leczenia chorych na raka piersi w stadium przerzutowym powinna uwzględniać cele, takie jak:

- wydłużenie przeżycia;
- optymalizacja jakości życia;
- kontrola objawów choroby;
- opóźnienie progresji choroby [11], [4].

Wybierając leczenie u chorych z przerzutami odległymi należy uwzględnić zarówno biologiczny podtyp raka piersi oceniany na podstawie ekspresji receptorów ER, PgR i HER2, wcześniejsze leczenie, rozległość i dynamikę choroby, schorzenia współistniejące, jak i wolę pacjentów [21].

Hormonoterapia

Hormonoterapia może być stosowana jako terapia neoadjuwantowa (podawana przed leczeniem chirurgicznym, w celu zmniejszenia rozmiarów guza) lub terapia adjuwantowa (po leczeniu chirurgicznym, w celu zahamowania wzrostu mikroognisk raka, które nie są widoczne w badaniach diagnostycznych). Zastosowanie hormonoterapii, zwłaszcza po leczeniu oszczędzającym pierś lub po mastektomii, zmniejsza ilość możliwych nawrotów odległych i wydłuża całkowity czas przeżycia.

Zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych można uzyskać dzięki:

- hamowaniu receptorów steroidowych ER i PgR na powierzchni zmienionej komórki (leki: tamoksifen, fulwestrant);
- hamowaniu sekrecji hormonów steroidowych u kobiet w jajnikach przez leczenie farmakologiczne (lek: goserelina) lub chirurgiczne usunięcie;
- zahamowaniu przekształcania hormonów nadnerczy w estrogeny w komórkach organizmu (leki: anastrozol, letrozol) [32].

Leki stosowane w hormonoterapii:

- tamoksifen (we wczesnym i zaawansowanym raku piersi);
- anastrozol, letrozol (we wczesnym i zaawansowanym raku piersi);
- goserelina, leuprorelina (we wczesnym i zaawansowanym raku piersi);
- fulwestrant (u kobiet po menopauzie w zaawansowanym raku piersi);
- octan megastrołu (u kobiet po menopauzie w zaawansowanym raku piersi) [32].

Leczenie chorych na raka piersi HER2-ujemnego, HR-dodatniego (HER2-/HR+)

Preferowaną metodą leczenia jest hormonoterapia jednoczasowa, również w przypadku obecności przerzutów w narządach miękkich (wątroby, płuca).

W leczeniu zaawansowanego raka piersi stosuje się tamoksifen, inhibitory aromatazy, fulwestrant i w kolejnych liniach leczenia octan megastrołu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny [21]:

- całkowity czas przeżycia chorych leczonych w pierwszej linii inhibitorami aromatazy jest nieznacznie dłuższy w porównaniu do leczenia tamoksyfenem [100];
- dłuższy czas wolny od progresji choroby można uzyskać po zastosowaniu leczenia fulwestrantem, w porównaniu z letrozolem [101];

- wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby i częściowo przeżycia całkowitego w pierwszej i drugiej linii leczenia umożliwia dodanie do inhibitorów aromatazy lub fluwestrantu jednego z inhibitorów CDK4/6 (cyklinozależnych kinaz 4/6): palbocyklibu, rybocyklibu lub abemacyklibu [102], [103], [104]. U chorych kobiet przed menopauzą zastosowanie tej metody jest możliwe dopiero po farmakologicznym lub operacyjnym zahamowaniu czynności jajników.

Chemioterapia ma uzasadnienie w przypadku szybkiej progresji lub hormonooporności (np. gdy do nawrotu choroby dochodzi w ciągu 2 lat od rozpoczęcia uzupełniającej hormonoterapii lub progresja wystąpi przed upływem 6 miesięcy od rozpoczęcia pierwszej linii paliatywnej hormonoterapii) [4], [21]. W przypadku hormonoterapii, wyniki leczenia są porównywalne z chemioterapią, natomiast jakość życia pacjentów jest zdecydowanie lepsza. Skuteczność hormonoterapii zwiększają nowe leki, np. ewerolimus stosowanym w połączeniu z egzemestanem u wybranych chorych lub palbocyklib i rybocyklib w połączeniu z letrozolem lub fulwestrantem. Obserwowano, że dołączenie nowego leku w leczeniu pierwszorazowym wydłuża czas do progresji choroby o około 10 miesięcy (z 14 miesięcy do 24 miesięcy) oraz co istotne, nie pogarsza jakości życia chorych [4].

Leczenie chorych na uogólnionego raka piersi potrójnie receptorowo ujemnego (HER2-/ER-/PgR-, TNBC)

W przypadku potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi, zarówno hormonoterapia, jak i leczenie anty-HER2 nie znajdują zastosowania ze względu na brak ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych i HER2. **Główną metodą leczenia systemowego w chwili obecnej pozostaje chemioterapia**, która jest skuteczna na krótki czas. Niemniej jednak chemioterapia wydaje się być skuteczniejsza u chorych na potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi niż u chorych z dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych [105]:

- do leków cytotoksycznych stosowanych u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi należą: antracykliny (doksorubicyna, epirubicyna), taksany (paklitaksel, docetaksel), kapecytabina, winorelbina, erybulina, pochodne platyny (cisplatyna, karboplatyna), gemcytabina, cyklofosfamid i metotreksat;
- jeżeli antracykliny i taksany stosowano w ramach terapii okołoperacyjnej, można zastosować je ponownie. Antracykliny podaje się do wyczerpania życiowej dawki, a po jej przekroczeniu znacznie rośnie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Można także stosować doksorubicynę liposomalną o niższym potencjale kardiotoksycznym. Ponowne zastosowanie taksanów jest uzasadnione, gdy nawrót choroby wystąpił po roku od zakończenia terapii uzupełniającej tymi lekami;
 - po chemioterapii uzupełniającej z zastosowaniem antracyklin i taksanów, karboplatyna i docetaksel wykazują podobny poziom skuteczności a w podgrupie chorych z mutacją

BRCA1/2 to karboplatyna prowadzi do uzyskania wyższego odsetku odpowiedzi na leczenie;

- o u chorych z rakiem odpornym na hormonoterapię, z dziedziczną mutacją *BRCA1/2* zastosowanie leczenia inhibitorami PARP (olaparybu lub talazoparybu) w pierwszej lub w kolejnych liniach leczenia, pozwala na uzyskanie dłuższego czasu wolnego od progresji, mniejszej toksyczności, lepszej jakości życia i podobnego czasu przeżycia całkowitego w porównaniu ze standardową chemioterapią jednolekową [21].

Aktualnie, popularność zyskuje również chemioterapia metronomiczna polegająca na podawaniu niskich dawek leków w małych odstępach czasowych, co pozwala na osiągnięcie efektu terapeutycznego przy bardzo niskiej toksyczności [21], [4].

Chemioterapia

W leczeniu raka piersi chemioterapia może występować jako leczenie neoadjuwantowe (chemioterapia wspomagająca przy leczeniu chirurgicznym, podawana przed zabiegiem), jako leczenie adjuwantowe (chemioterapia stosowana po leczeniu chirurgicznym, w celu uzupełnienia zabiegu) lub jako leczenie indukcyjne (w celu zmniejszenia masy guza i miejscowego ograniczenia zaawansowania choroby, co ułatwia wykonanie operacji) [37]. Chemioterapia polega na podaniu leków cytostatycznych, których zadaniem jest zniszczenie komórek zmienionych nowotworowo w całym organizmie. Zaleca się terapię jednym lekiem cytostatycznym, ale chemioterapię wielolekową można rozważyć w przypadku szybkiej progresji, obecności przerzutów zagrażających życiu czy w sytuacji konieczności osiągnięcia szybkiej kontroli nad chorobą. Chemioterapię można podawać drogą dożylną lub doustną w postaci tabletek, w schematach co tydzień lub co 3 tygodnie [21].

W poniższej tabeli zestawiono schematy chemioterapii możliwe do zastosowania w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi.

Tabela 21. Schematy chemioterapii stosowane w zaawansowanym HER2-ujemnym raku piersi [21].

Monoterapia	Wielolekowe schematy (do stosowania wyłącznie w wybranych przypadkach)
DOKSORUBICYN 20 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni lub 60–75 mg/m ² <i>i.v.</i> co 21 dni lub pegylowana doksorubicyna liposomalna 50 mg/m ² <i>i.v.</i> co 28 dni	AC DOKSORUBICYN 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CYKLOFOSFAMID 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
EPIRUBICYN 60–90 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni lub 30 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	EC EPIRUBICYN 75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CYKLOFOSFAMID 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
PAKLITAKSEL lub 80 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	FAC FLUOROURACYL 500 mg/m ² <i>p.o.</i> dzień 1. DOKSORUBICYN 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CYKLOFOSFAMID 500 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
DOCETAKSEL 60–100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni	FEC FLUOROURACYL 500 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1.

Monoterapia	Wielolekowe schematy (do stosowania wyłącznie w wybranych przypadkach)
	EPIRUBICYNA 75–100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CYKLOFOSFAMID 500 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
KAPECYTABINA 850–1250 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 × dziennie dzień 1.–14. co 21	CMF CYKLOFOSFAMID 100 mg/m ² <i>p.o.</i> dzień 1.–14. METOTREKSAT 40 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. FLUOROURACYL 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. co 28 dni
GEMCYTABINA 800–1200 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 8., i 15. co 28 dni	NA WINORELBINA 25 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. DOKSORUBICYNA 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. lub 25–30 mg/m ² dzień 1. i 8. co 21 dni
WINORELBINA 25 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni lub 60–80 mg/m ² <i>p.o.</i> dzień 1. co 7 dni	MC* LIPOSOMALNA DOKSORUBICYNA 60–75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CYKLOFOSFAMID 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
ERYBULINA* 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. co 21 dni	NK WINORELBINA 80 mg <i>p.o.</i> dzień 1. i 8. (w 1. cyklu 60 mg/m ² <i>p.o.</i>) KAPECYTABINA 1000 mg/m ² 2×dziennie, dzień 1.–14. co 21 dni
Inne leki	Schematy metronomiczne
KARBOPLATYNA AUC 6 <i>i.v.</i> dzień 1. co 21–28 dni lub AUC 2 <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	CYKLOFOSFAMID 50 mg <i>p.o.</i> dziennie, leczenie bez przerw
Nab-PAKLITAKSEL* (paklitaksel w postaci nano-cząsteczkowego kompleksu z albuminą) 100–125 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 8. i 15. co 28 dni lub 260 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni	CYKLOFOSFAMID + METROTREKSAT CTX 50 mg <i>p.o.</i> dziennie i MTX 5 mg 2×w tygodniu, leczenie bez przerw
CISPLATYNA 75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni lub 25 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	KAPECYTABINA 3×500 mg/d. <i>p.o.</i> 3×dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
	WINORELBINA 50 mg <i>p.o.</i> (poniedziałek, środa, piątek) 30 mg <i>p.o.</i> co 2. dzień (u chorych w podeszłym wieku)
	VK WINORELBINA 40 mg <i>p.o.</i> (poniedziałek, środa, piątek) i KAPECYTABINA 500 mg <i>p.o.</i> 3×dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
	VEK WINORELBINA 40 mg <i>p.o.</i> (poniedziałek, środa, piątek) CYKLOFOSFAMID 50 mg/d. <i>p.o.</i> bez przerw i KAPECYTABINA 500 mg <i>p.o.</i> 3×dziennie po posiłku, leczenie bez przerw

* leczenie liposomalnymi antracyklinami należy rozważyć u chorych z obciążeniami kardiologicznymi.

Terapia celowana w potrójnie receptorowo ujemnym raku piersi

Badania molekularne jednoznacznie potwierdziły, że rak potrójnie ujemny reprezentuje heterogenną podgrupę raka piersi, a wybór terapii celowanej powinien zależeć od zaburzeń określonych szlaków sygnalizacyjnych w komórce. Wyniki badań przedklinicznych oraz klinicznych wskazują, że poza inhibitorami poli-ADP-rybozy w leczeniu potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi skuteczne mogą być także inhibitory szlaków sygnalizacyjnych EGFR, inhibitory angiogenezy, inhibitory kinaz tyrozynowych i serynowo-treoninowych oraz niesteroidowe antyandrogeny [8].

Terapie celowane w raku HER2-ujemnym

Obecnie dostępny jest jeden Program lekowy dla pacjentów z rakiem piersi: B.9.FM: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Program ten przewiduje finansowanie **przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych**:

- abemacyklibem, palbocyklibem lub rybocyklibem (będącymi inhibitorami CDK4/6) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (w I lub II linii leczenia zaawansowanego raka piersi);
- abemacyklibem, palbocyklibem lub rybocyklibem (będącymi inhibitorami CDK4/6) w skojarzeniu z fulwestrantem (w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi - tylko w przypadku abemacyklibu lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi);
- inhibitorami PARP (talazoparybem) w monoterapii u chorych z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* (w II lub III linii zaawansowanego hormonozależnego raka piersi).

Ponadto Program lekowy przewiduje finansowanie leczenia przerzutowego **potrójnie ujemnego raka piersi**:

- olaparybem lub talazoparybem w monoterapii w I lub II lub III linii leczenia pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej z udziałem antracykliny i taksanów i jednej linii chemioterapii paliatywnej);
- sacytuzumabem gowitekanu w monoterapii w II lub III lub IV linii leczenia pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie.

Inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy

Wytyczne praktyki klinicznej, które odnoszą się do występowania u chorych mutacji w genach *BRCA* raportują, że zalecane jest stosowanie leczenia za pomocą PARP, spośród których najczęściej wymienia się olaparyb i talazoparyb. Według wytycznych, terapię inhibitorami PARP można zaproponować w pierwszej do trzeciej linii leczenia zamiast chemioterapii [54] oraz u pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli chemioterapeutykami [59], [60]. Europejskie wytyczne dowodzą, że wcześniejsza terapia antracyklinami/taksanami nie powinna być wymagana przed zaoferowaniem pacjentom leczenia inhibitorem PARP [107]. U chorych na raka trójujemnego w pierwszorazowym leczeniu można zastosować także pochodne platyny, natomiast po wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej z użyciem antracyklin i ewentualnie taksanów jako opcja leczenia wymieniana jest karboplatyna i docetaksel.

Koniugaty leków z przeciwciałami

Koniugaty przeciwciało-lek (ADC), reprezentują nową klasę cząsteczek składających się z rekombinowanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko specyficznemu antygenowi powierzchniowemu komórki, sprzężonego z czynnikiem cytotoksycznym poprzez rozszczepialny lub

nierozszczepialny łącznik syntetyczny. ADC, takie jak takie jak sacytuzumab gowitekan czy trastuzumab derukstekan zrewolucjonizowały już algorytm leczenia raka piersi HER2-dodatniego, niemniej jednak znajdują również zastosowanie w leczeniu raka potrójnie receptorowo ujemnego. Sacytuzumab gowitekan został zarejestrowany do leczenia nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej terapii systemowych, w tym co najmniej jedną z powodu choroby zaawansowanej, z kolei trastuzumab derukstekan w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [2], [124], [158].

Immunoterapia

W ostatnich latach w populacji chorych na TNBC przeprowadzono liczne badania z immunoterapią, które doprowadziły do rejestracji pierwszych inhibitorów punktów kontrolnych w tym wskazaniu (pembrolizumab, atezolizumab). Pembrolizumab lub atezolizumab u chorych z ekspresją PD-L stosowane w przerzutowym TNBC w pierwszej linii leczenia istotnie wydłużają mediany PFS i OS [165].

Inhibitory czynnika wzrostu śródbłónka naczyń

Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. *Vascular endothelial growth factor*; VEGF) jest głównym mediatorem procesu angiogenezy. W terapii potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi stosuje się bewacyzumab tj. rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, które blokuje wiązanie się liganda - głównie izoformy VEGF-A₁₆₅ do receptorów VEGFR1 i VEGFR2. Stosowanie bewacyzumabu u chorych z rozsianym rakiem piersi w pierwszej linii leczenia w skojarzeniu z paklitakselem, docetakselem lub kapecytabiną wydłuża czas do progresji, ale nie wpływa na czas przeżycia całkowitego i cechuje się znaczną toksycznością [11], [8].

Inhibitory kinazy serynowo-treoninowej

Funkcją kinazy serynowo-treoninowej (ang. *Mammalian target of rapamycin*; mTOR) jest regulacja wzrostu, proliferacji i ruchliwości komórek. Kinaza mTOR jest aktywowana przez kinazę białkową B (Akt) w szlaku sygnałowym PI3K/Akt. Inhibitorem kinazy mTOR, który hamuje sygnał proliferacji, co prowadzi do zatrzymania komórek w fazie G₁ cyklu komórkowego jest pochodna rapamycyny - ewerolimus. W określonych podtypach potrójnie ujemnego raka piersi stosuje się go w zapobieganiu przerzutom albo jako składnik terapii adjuwantowej w połączeniu z paklitakselem i karboplatiną [8].

Inhibitory niereceptorowych cytoplazmatycznych kinaz tyrozynowych Src i Bcr/Abl

Substratami kinaz tyrozynowych Src (ang. *Sarcoma*) i Bcr/Abl (ang. *Breakpoint cluster region/Abelson murine leukemia viral oncogene homolog*) są liczne białka cytoplazmatyczne w tym białka cytoszkieletu, jak również białkowe produkty onkogenów komórkowych umiejscowione w jądrze komórkowym. Inhibitorem kinazy Src i Bcr/Abl jest dazatynib, łączący się zarówno z aktywną, jak i nieaktywną postacią

enzymu. Wyniki badań sugerują, że inhibitory kinaz Src i Bcr/Abl mogą być skuteczne w leczeniu pewnych podtypów potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi [8].

Inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal growth factor receptor; EGFR)

Ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal growth factor receptor; EGFR*) stwierdza się w około 60% przypadków potrójnie ujemnego raka piersi. Czynnikiem wzrostu naskórka jest jednym z głównych mitogenów odpowiedzialnych za proliferację nabłonka i tkanki łącznej gruczołu piersiowego. Przekazywanie sygnału komórkowego poprzez receptor naskórkowego czynnika wzrostu pobudza namnażanie komórek guza, hamuje apoptozę oraz nasila angiogenezę i zdolność do tworzenia przerzutów. Zahamowanie czynności receptora naskórkowego czynnika wzrostu odbywa się albo z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, albo inhibitorów kinazy tyrozynowej. Przeciwciała monoklonalne łącząc się z zewnątrzkomórkową domeną receptora hamują jego funkcjonowanie przez blokowanie wiązania ligandów i internalizację receptora (np. cetuksymab stosowany w monoterapii lub z karboplatyną). Inhibitory kinazy tyrozynowej, m.in. gefitynib i erlotynib są związkami o małej masie cząsteczkowej, które wiążąc się z wewnątrzkomórkową domeną receptora naskórkowego czynnika wzrostu o aktywności kinazy tyrozynowej, zapobiegają fosforylacji tyrozyny i aktywacji szlaku przekazywania sygnału. Inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu są wykorzystywane w leczeniu 2 podtypów potrójnie ujemnego raka piersi [8].

Niesteroidowe antyandrogeny

W leczeniu podtypu potrójnie ujemnego raka piersi, charakteryzującego się ekspresją receptora androgenowego, pozytywne efekty można oczekiwać stosując związki będące antagonistami androgenów, do których należy bikalutamid, stosowany w leczeniu raka prostaty [8].

Omówienie monitorowania pacjentów o leczeniu przedstawiono w aneksie, w rozdziale 9.3.4.

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiać najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W celu odnalezienia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony internetowe następujących organizacji i towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO);
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO);
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*;
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*;
- *European School of Oncology (ESO)*;
- *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*;
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*;
- *Canadian Cancer Society*.
- *St Gallen*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*;
- *National Cancer Institute (NCI)*.

W opisie pominięto sekcje wytycznych odnoszące się do subpopulacji pacjentów z rakiem HER2-dodatnim (definiowanym jako IHC 3+ lub ISH+), gdyż nie stanowią oni wnioskowanej populacji.

Enhertu® (trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



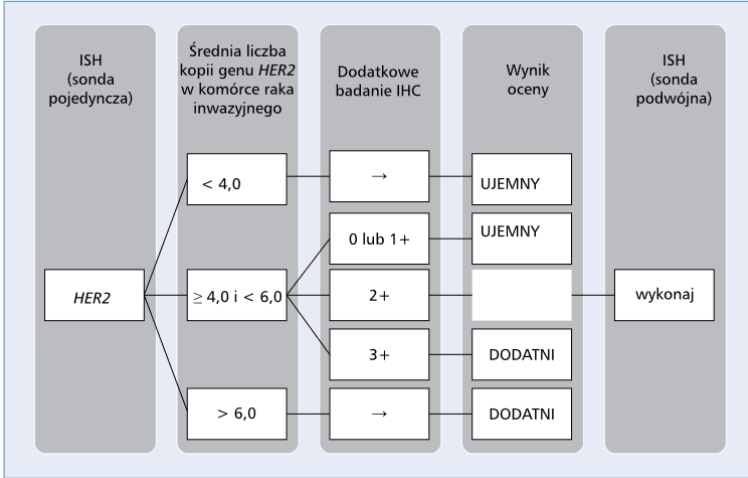
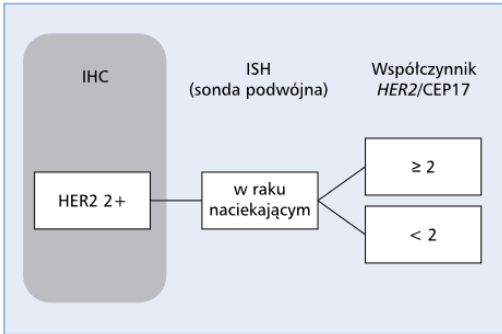
Tabela 22. Zestawienie polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2 (wrzesień/październik 2023).

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 [21]	<p>Wytyczne odnośnie oznaczania statusu HER2 W ocenie HER2 przy użyciu IHC stosuje się 4-stopniową skalę (0, 1+, 2+, 3+). Z klinicznego punktu widzenia wyniki 0 i 1+ określa się jako ujemne, a 3+ (silne całkowite wybarwienie błonowe w $\geq 10\%$ komórek raka naciekającego) — jako dodatnie. Ekspresja 2+ (słabe lub średnie całkowite wybarwienie błonowe w $\geq 10\%$ komórek raka naciekającego) ma wartość graniczną (niejednoznaczną) i wymaga oceny liczby kopii genu HER2 metodą hybrydyzacji in situ (np. <i>FISH</i>, <i>fluorescent in situ hybridization</i> lub <i>CISH</i>, <i>chromogenic in situ hybridization</i>) – wynik ujemny oznacza, że pacjenta z IHC2+ traktuje się w praktyce jako HER2-.</p> <p>Rekomendacje dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień IIB i IIIA-C)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Terminem „miejscowo zaawansowany rak piersi” określa się nowotwór w stadiach IIB (T3N0) i IIIA–IIIC. 2. Większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego poprzedzającego chirurgię i RT (I, A). 3. W leczeniu systemowym miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie resekcyjnym raku piersi (II, A). 4. Wybór metody leczenia miejscowego (chirurgii lub RT) zależy od wyjściowego zaawansowania nowotworu i odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe (II, B).

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>Strategia leczenia w miejscowo zaawansowanym raku piersi.</p> <p>* leczenie w przypadku anty-HER2 łącznie przez 12 miesięcy; HT – chemioterapia; CHT – chemioterapia; RT – radioterapia; P – pertuzumab; T – trastuzumab; TNBC – rak potrójnie ujemny (ang. <i>Triple-negative breast cancer</i>).</p> <p>Rekomendacje dotyczące leczenia uogólnionego raka piersi (stadium IV)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U chorych z cechą HR+ należy w pierwszej kolejności zastosować hormonoterapię (II, A). 2. Zaleca się stosowanie podobnej hormonoterapii u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopauzą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (II, B). 3. U chorych z cechą HR+ chemioterapię stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięszkowych (tzw. <i>visceral crisis</i>) (III, B). 4. Nie należy stosować jednocześnie chemioterapii i hormonoterapii (III, B). 5. Chemioterapia jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą HR- oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą hormonoterapię (I, A).

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>6. Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów chemioterapii zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (I, B). Wyjątkiem są chorzy, u których konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B) i w związku z tym dopuszcza się stosowanie chemioterapii wielolekowej.</p> <p>7. Jeśli u chorych z cechą HR+ leczenie rozpoczęto od chemioterapii, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej hormonoterapii (IV, C).</p> <p>8. Odpowiedź w trakcie hormonoterapii i chemoterapii należy oceniać co 2–4 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (IV, A).</p> <p>8. Hormonoterapię należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B) a chemioterapię – do osiągnięcia oczekiwanego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności (I, B).</p> <p>9. Leczenie systemowe wymaga monitorowania działań niepożądanych, ogólnego stanu chorego oraz odpowiedzi. Przed każdym cyklem chemioterapii należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni — badania biochemiczne (III, A).</p> <p>9. Jeśli przy użyciu metod obrazowych nie można ocenić odpowiedzi lub jest ona niejednoznaczna, pomocne bywa monitorowanie stężenia surowiczych biomarkerów raka piersi (II, C).</p> <p>10. W rutynowym postępowaniu nie zaleca się stosowania wielogenowych testów predykcyjnych (II, B).</p> <p>Rak piersi HER2-ujemny, ER i/lub PgR-dodatni</p> <p>1. W I linii leczenia zaawansowanego HR+/HER2- raka piersi można zastosować tamoksyfen (I, B), a u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy – fulwestrant (I, B), inhibitory aromatazy (I, B) lub skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, A).</p> <p>2. U chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej hormonoterapii tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w leczeniu uzupełniającym, w II linii można zastosować fulwestrant (I, B) lub inhibitory aromatazy (II, B) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (I, A).</p> <p>3. U chorych z progresją w trakcie leczenia pooperacyjnego inhibitorami aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, B), tamoksyfen (III, C), eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR — ewerolimusem (I, B) lub u chorych z mutacją <i>PIK3CA</i> – alpelisib z fulwestrantem (I, B).</p> <p>4. W kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe inhibitory aromatazy, tamoksifen, fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (II, B).</p> <p>Rak piersi HER2-ujemny, ER/PgR-ujemny lub ER/PgR-dodatni i oporny na hormonoterapię</p> <p>1. U większości chorych otrzymujących chemioterapię preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (I, A).</p> <p>2. Zastosowanie wielolekowej chemioterapii jest uzasadnione jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B).</p> <p>3. U chorych z nawrotem po wcześniejszej pooperacyjnej chemioterapii zawierającej antracykliny lub taksany można rozważyć zastosowanie kapecytabiny, winorelbiny lub erybuliny (lek nierefundowany). Antracykliny lub taksany można zastosować ponownie, jeżeli od zakończenia ich podawania minęło co najmniej 12 miesięcy i (w przypadku antracyklin) nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka życiowa (III, B).</p> <p>4. W kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną chemioterapię niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny (II, B).</p> <p>5. U chorych na trójujemnego raka z ekspresją PD-L1 w pierwszorazowym leczeniu można zastosować skojarzenie nab-paklitakselu i atezolizumabu (I, B).</p> <p>6. U chorych na potrójnie ujemnego raka lub raka na podłożu mutacji <i>BRCA1/2</i> w I linii leczenia należy rozważyć zastosowanie pochodnych platyny (II, B).</p> <p>7. U chorych na raka HER2- na podłożu mutacji <i>BRCA1/2</i> w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia można zastosować inhibitory PARP (I, B).</p> <p>Jako schematy jednolekowe w wytycznych wymieniono: doksorubicynę, epirubicynę, paklitaksel, docetaksel, kapecytabinę, gemcytabinę, winorelbinę, karboplatinę, cisplatinę, nab-paklitaksel, sacytuzumab gowitekan (w raku potrójnie ujemnym)</p>

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>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.</p> <p>Kategorie rekomendacji A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce. B - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce. C - Wskazania określane indywidualnie.</p> <p>Zalecenia dotyczące oceny czynnika predykcyjnego HER2 u chorych z rozpoznaniem inwazyjnego (naciekającego) raka piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceny nadekspresji lub amplifikacji (zwiększonej ponad normę ilości białka lub kopii genu) dokonuje się rutynowo w badaniach patomorfologicznych; Oceny ekspresji białka HER2 w badaniach IHC oraz badaniach ISH dokonuje patolog; W badaniach ISH zaleca się stosowanie zestawów zawierających podwójne sondy Jeżeli w badaniach IHC stwierdzono HER2 2+, należy ocenić liczbę kopii genu HER2 w badaniu ISH, zgodnie z poniższym algorytmem. <div data-bbox="1032 730 1599 1110" data-label="Diagram"> <pre> graph LR A[HER2 IHC] --> B[0 (wynik UJEMNY)] A --> C[1+ (wynik UJEMNY)] A --> D[2+ (wynik niejednoznaczny)] A --> E[3+ (wynik DODATNI)] D --> F[ISH z tego samego materiału lub nowy materiał IHC + ISH] </pre> </div> <p>W przypadkach wymagających wykonania oceny genu HER2 z wykorzystaniem technik ISH niezbędna jest ocena preparatów ISH łącznie z preparatami IHC przez tego samego patologa.</p> <p>Algorytm decyzji diagnostycznych, po wykonaniu badań hybridyzacji in situ (ISH, in situ hybridization) z wykorzystaniem sondy pojedynczej (dla genu HER2) przedstawiono na poniższym schemacie.</p>

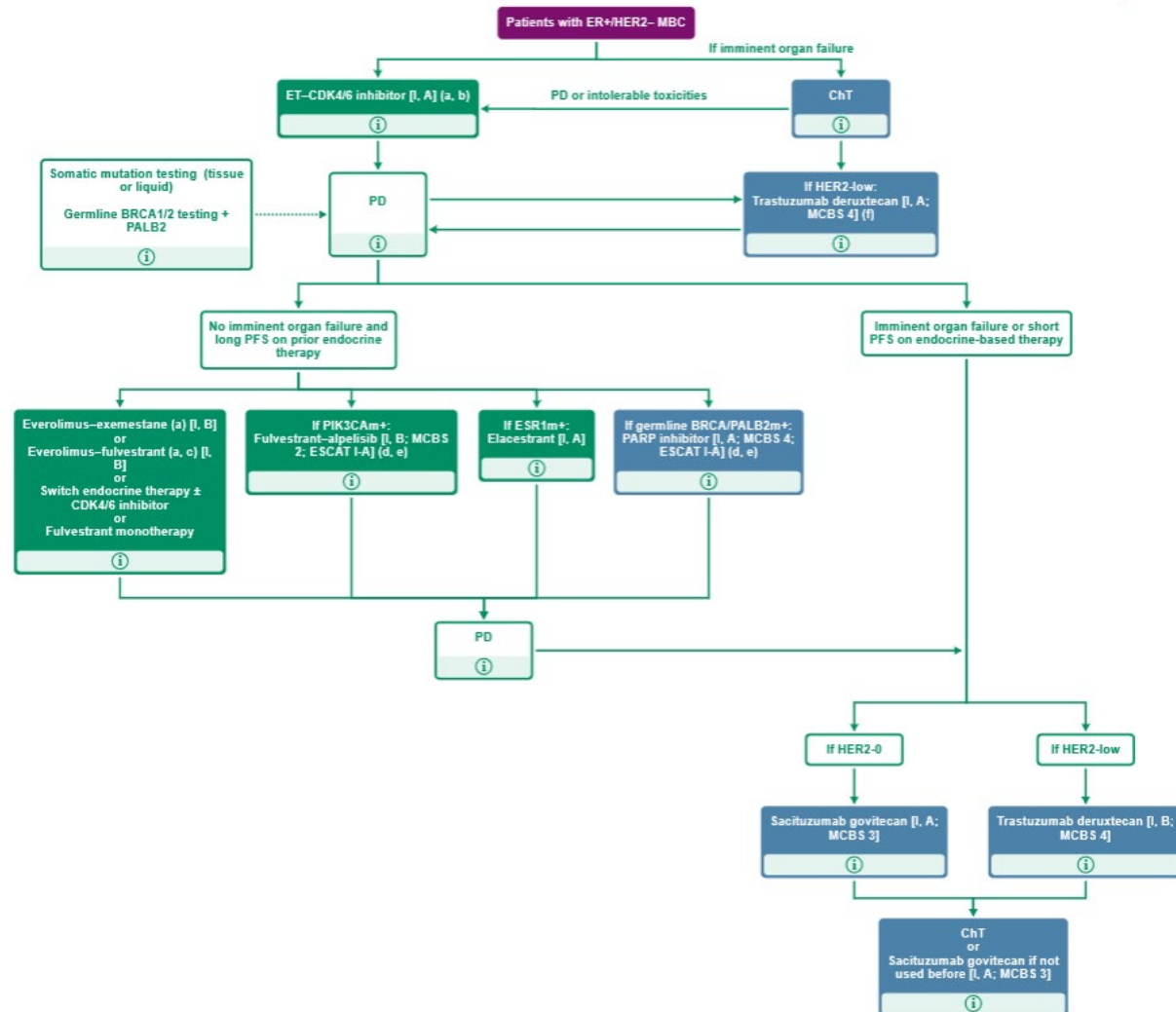
Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		 <p>Algorytm oceny liczby kopii genu HER2 z wykorzystaniem badań metodą hybrydyzacji in situ (ISH) z zestawem sond podwójnych (dla genu HER2 oraz centromeru chromosomu 17; CEP17) przedstawiono na poniższym schemacie.</p> 

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) [47]	Nie odnaleziono wytycznych.
	Polska Unia Onkologii (PUO) [48]	Odnaleziono jedynie stare, nieaktualne wytyczne z 2003 roku [49], w związku z czym odstąpiono od ich opisanie.
Niemcy	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) 2023 [120]	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem piersi</p> <p>Rak piersi z przerzutami – uzasadnienie leczenia</p> <p>- monochemioterapia – korzystny indeks terapeutyczny, wskazana w sytuacji powolnej, niezagrażającej życiu progresji choroby, w przypadku niewrażliwości lub progresji podczas terapii endokrynej (LoE: 1b, GR: A, AGO ++);</p> <p>- polichemioterapia – niekorzystny indeks terapeutyczny, zalecana w celu uzyskania szybkiej remisji w sytuacji obciążających objawów, kryzysu trzewnego (wysokim obciążeniem przerzutami do narządów trzewnych, powodującymi dysfunkcje organów), brak udowodnionych korzyści w porównaniu a jednoskładnikowymi terapiami tymi samymi związkami, stosowanymi sekwencyjnie (LoE: 1b, GR: A, AGO ++).</p> <p><u>Przerzutowy rak piersi HER2-ujemny/HR-dodatni</u></p> <p>Chemioterapia po leczeniu antracyklinami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Paklitaksel q1w (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++); 2. Docetaksel q3w (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++); 3. Kapecytabina (LoE: 2b, GR: B, AGO: ++); 4. Nab-paklitaksel (LoE: 2b, GR: B, AGO: ++); 5. Pegylowana liposomalna doksorubicyna (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); 6. Erybulina (LoE: 1b, GR: B, AGO: +); 7. Winorelbina (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); 8. Docetaksel + pegylowana liposomalna doksorubicyna (LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-). <p><u>Przerzutowy rak piersi HER2-ujemny/HR-dodatni</u></p> <p>Chemioterapia po leczeniu wstępnym:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trastuzumab derukstekan - u chorych z niską ekspresją HER2 (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); 2. Sacytuzumab gowitekan (LoE: 1b, GR: A, AGO: +); 3. Kapecytabina (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); 4. Erybulina (LoE: 1b, GR: B, AGO: +); 5. Winorelbina (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); 6. Pegylowana liposomalna doksorubicyna (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); 7. Ponowna terapia taksanami (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); 8. Ponowna terapia antracyklinami (LoE: 3b, GR: C, AGO: +); 9. Terapia metronomiczna np. cyklofosfamid+metotreksat (LoE: 2b, GR: B, AGO: +) <p>Rak potrójnie receptorowo ujemny (TNBC) z dodatnim PD-L1, niezależnie od mutacji <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i></p>

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>I linia leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pembrolizumab+chemioterapia (gry CPS\geq10 jeżeli TFI \geq6 miesięcy) (LoE: 1b, GR: B, AGO: ++) 2. Atezolizumab + nab-paclitaxel: w przypadku PD-L1 IC \geq1 (gdy TFI stosowane \geq12 mies.) (LoE: 1b, GR: B, AGO: +); 3. Atezolizumab + paklitaxel: w przypadku PD-L1 IC \geq 1 (LoE: 1ba, GR: B, AGO: -); 4. Pembrolizumab w monoterapii po chemioterapii w przypadku CPS \geq20 (LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-). <p><u>Przerzutowy TNBC, niezależnie od statusu PD-L1 oraz mutacji BRCA1 i/lub BRCA2 lub PALB2</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sacytuzumab gowitekan (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++) 2. Bewacyzumab w 1 linii w połączeniu z paklitakselem (LoE: 1b, GR: B, AGO: +), kapecytabiną (LoE: 1b, GR: B, AGO: +), nab-paklitakselem, (LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-) 3. Karboplatyna (LoE: qb, GR: B, AGO: +/-) 4. Gemcytabina/cisplatyna (LoE: 1b, GR: A, AGO: +) 5. Nab paklitaxel/karboplatyna (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); 6. Trastuzumab derukstekan – u pacjentów z niską ekspresją HER2 (LoE: 2b, GR: C, AGO: +/-) <p><u>Przerzutowy rak piersi z mutacją BRCA1 i/lub BRCA2 lub qPALB2</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Karboplatyna (vs. docetaksel) (LoE: 1b, GR: B, AGO: +); 2. Inhibitory PARP: w przerzutowym raku piersi HER2-ujemnym: <ul style="list-style-type: none"> - HER2-ujemny, germlinalne BRCA1/2: olaparyb (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); talazoparyb (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); - sBRCA1/2: olaparyb (LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-); - germlinalne mutacje PALB2 – olaparyb (LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-) <p><u>Czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie – w przerzutowym raku piersi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia endokrynną – ekspresja receptorów estrogenowych/progesteronowych (LoE 1a, GR: A, AGO: ++), odpowiedź na wcześniejsze terapia (LoE: 2b, GR: B, AGO: ++), mutacja receptora autokrynnego ESR1 (LoE: B, GR: B, AGO: +); - alpelisyb – mutacja PIK3CA (LoE 2b, GR: A, AGO: ++); - trastuzumab derukstekan – HER2+ lub niska ekspresja HER2 (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); - chemioterapia – odpowiedź na wcześniejszą terapię (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); - terapia anty-HER2 – ekspresja HER1 (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++); - inhibitory punktów kontrolnych – obecność PD-L1 w raku potrójnie ujemnym (pierwotnym lub przerzutach) (LoE: 1b, GR: B, AGO: ++); - inhibitory PARP – germlinalne mutacje BRCA (LoE: 1a, GR: 4, AGO: ++); - leki działające na układ kostny – przerzuty do kości (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++) <p>Poziom dowodów (LoE, ang. <i>Oxford Levels of Evidence</i>):</p> <p>1a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań RCT;</p> <p>1b – dowody z badań RCT (z wąskim przedziałem ufności);</p> <p>1c – wszystko lub nic;</p> <p>2a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań kohortowych;</p> <p>2b – dowody z badań kohortowych (w tym z badań RCT niskiej jakości);</p> <p>2c – dowody z badań (ang. „outcomes” reaserch);</p> <p>3a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych;</p> <p>3b – dowody z badań kliniczno-kontrolnych;</p>

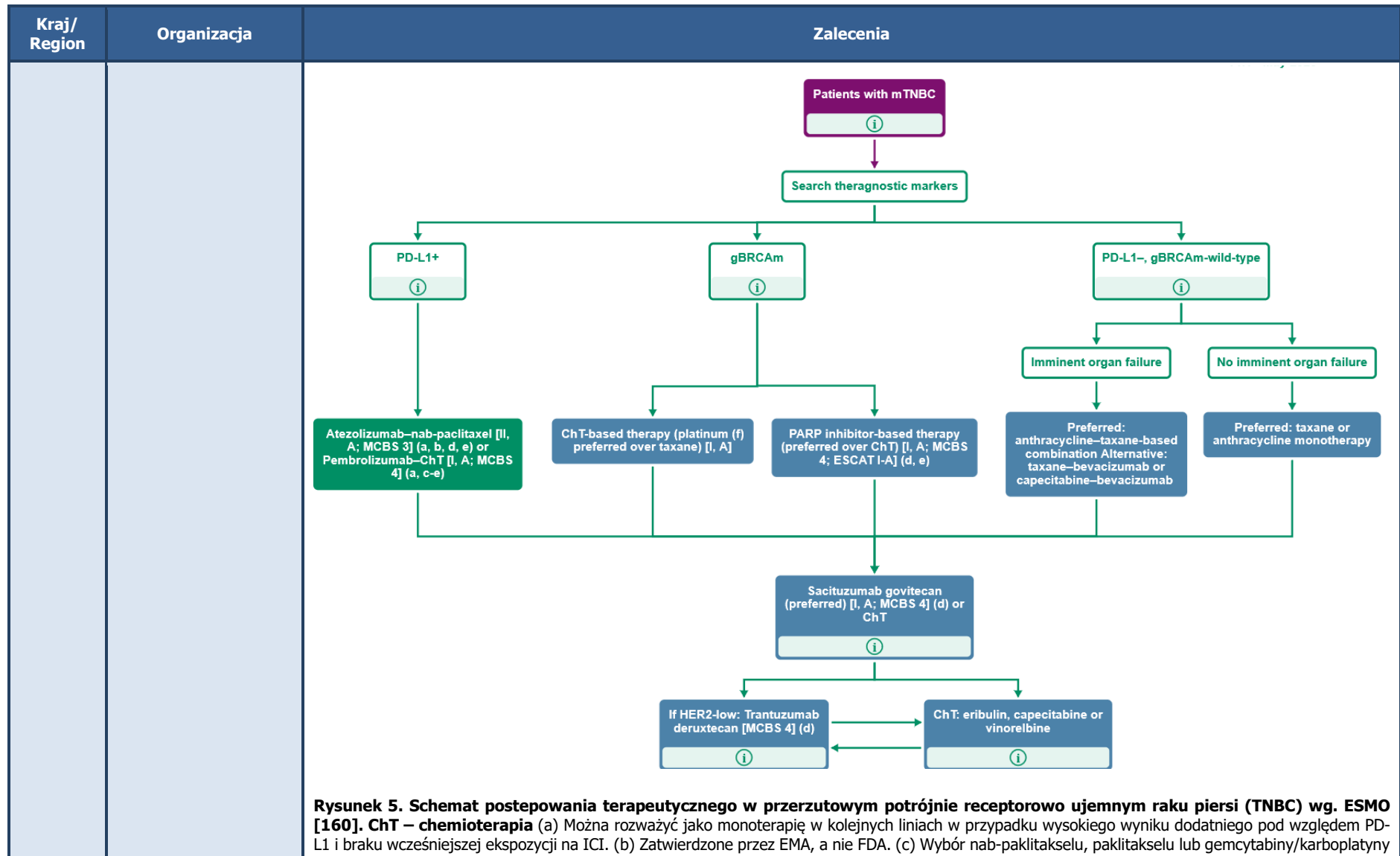
Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>4 – dowody z serii przypadków (oraz badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych niskiej jakości); 5 – opinie ekspertów.</p> <p>Stopnie rekomendacji w skali Oxford (GR): A – spójne badania na poziomie 1; 2 – spójne badania poziomu 2 lub 3 albo ekstrapolowane badania z poziomu 1; C – badania 4 poziomu albo ekstrapolowane badania z poziomu 2 lub 3; D – badania z poziomu 5 albo niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie.</p> <p>Stopnie rekomendacji w skali AGO: ++ badanie lub interwencja terapeutyczna jest bardzo korzystna dla pacjentów, może być zalecana bez ograniczeń i powinna być wykonywana; + badanie lub interwencja terapeutyczna ma ograniczone korzyści dla pacjentów i można je przeprowadzić; +/- badanie lub interwencja terapeutyczna nie przyniosły korzyści dla pacjentów i mogą być wykonywane tylko w indywidualnych przypadkach. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy nie można podać ogólnego zalecenia; - badanie lub interwencja terapeutyczna może być niekorzystna dla pacjentów i może nie zostać przeprowadzona; -- badanie lub interwencja terapeutyczna niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie.</p>
Szkocja	<p><i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2013 [52]</i></p>	<p>Zidentyfikowane wytyczne ukazały się w 2013 roku, tj. przed publikacją kluczowych badań dla trastuzumabu derukstekanu w leczeniu raka piersi i nie odzwierciadlają aktualnej praktyki klinicznej (co zaznaczono na stronie SIGN), stąd odstąpiono od ich opisywania.</p>
Europa	<p><i>European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019 [106], 2021 [107]</i></p> <p>Wraz z szybką aktualizacją w 2023 roku [160]</p>	<p>Diagnostyka</p> <p>1. Pacjenci z nowo rozpoznanym lub nawrotowym przerzutowym rakiem piersi powinni mieć biopsję, jeśli jest to technicznie wykonalne, w celu potwierdzenia histologii i ponownej oceny receptora estrogenowego (ER), receptora progesteronowego (PgR) i HER2 [I, B]. 2. Inne biomarkery istotne terapeutycznie, które należy ocenić w ramach rutynowej praktyki klinicznej obejmują: status mutacji germlinalnej <i>BRCA1/2</i> (<i>gBRCAm</i>) w HER2-ujemnym przerzutowym raku piersi, status <i>PD-L1</i> w potrójnie ujemnym raku piersi (TNBC) oraz <i>PIK3CA</i> w ER/PgR-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym raku piersi [I, A].</p> <p><u>Wytyczne odnoszące się do oceny ekspresji HER2</u> Stan amplifikacji genu HER2 można określić bezpośrednio ze wszystkich nowotworów, stosując hybrydyzację in situ (ISH) (fluorescencyjną, chromogenną lub srebrną), zastępującą IHC lub tylko dla guzów z niejednoznaczną (2+) punktacją IHC [II, B]. Badanie HER2 należy wykonywać zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej – College of American Pathologists (ASCO-CAP). HER2 definiuje się jako dodatni w oparciu o IHC (3+), gdy ponad 10% komórek wykazuje całkowite wybarwienie błony komórkowej oraz za pomocą ISH, jeśli liczba kopii genu HER2 wynosi ≥ 6 lub stosunek HER2/chromosom 17 (CEP17) wynosi ≥ 2 i kopie HER2 ≥ 4 lub HER2/CEP17 < 2 i kopie HER2 ≥ 6.</p> <p>Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego, HR-dodatniego Pierwsza linia leczenia – hormonoterapia.</p> <p>Druga linia leczenia: 1. Wybór terapii drugiego rzutu (chemioterapia w porównaniu z dalszą terapią hormonalną) powinien opierać się na agresywności choroby, zasięgu i funkcji narządów oraz brać pod uwagę powiązany profil toksyczności. 2. U pacjentów po progresji pomimo stosowania terapii endokrynnej-CDK4/6 u pacjentów z progresją i niską ekspresją HER2 należy zastosować trastuzumab derukstekan [I, A, MCBS: 4]</p>

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>3. U pacjentów z progresją choroby po terapii endokrynej-CDK4/6 z zagrażającą niewydolnością narządową lub krótkim PFS po terapii endokrynej zaleca się stosowanie sacytuzumabu gowitekanu w subpopulacji HER2- [I, A, MCBS: 3], a subpopulacji z niską ekspresją HER2 – trastuzumabu derukstekanu [I, B. MCBS: 4]</p> <p>3. Terapia ewerolimusem/eksemestanem jest opcją, ponieważ znacząco wydłuża PFS [I, B; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 2]. Tamoksyfen lub fulwestrant można również łączyć z ewerolimusem [II, B]. W przypadku stosowania ewerolimusu należy zastosować profilaktykę zapalenia jamy ustnej.</p> <p>4. Należy rozważyć monoterapię inhibitorem PARP (olaparyb lub talazoparyb) u pacjentów z patogennymi mutacjami <i>BRCA1/2</i> w linii zarodkowej [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; punktacja ESCAT: IA] oraz jako opcja dla osób z somatycznie patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami <i>BRCA1/2</i> lub germinalnej <i>PALB2</i>.</p> <p>5. Przed przejściem na chemioterapię preferowane są co najmniej dwie linie leczenia hormonalnego.</p> <p>6. U pacjentów z zagrażającą niewydolnością narządową chemioterapia jest preferowaną opcją.</p> <p>Poza drugą linią leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku pacjentów z guzami endokrynologicznymi kontynuacja hormonoterapii lekami, które nie były wcześniej przyjmowane w leczeniu przerzutowym, może stanowić opcję [III, B]. 2. U chorych z guzami opornymi na układ hormonalny należy rozważyć chemioterapię [V, B]. 3. Sekwencyjna jednoskładnikowa chemioterapia jest generalnie preferowana w porównaniu ze strategiami łączonymi. U chorych, u których konieczna jest szybka odpowiedź z powodu zbliżającej się niewydolności narządowej, preferowana jest skojarzona chemioterapia [II, A]. 4. Dostępne leki stosowane w monoterapii obejmują antracykliny, taksany, kapecytabina, erybulina, winorelbina, platyny i inne.



Rysunek 4. Schemat postępowania terapeutycznego w przerzutowym raku piersi (MBC), HER2-ujemnym (HER2-), z ekspresją receptorów estrogenowych (ER+)/hormonalnych wg. ESMO [160]. ChT – chemioterapia; PD – progresja choroby.

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>Leczenie przerzutowego, potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi (TNBC) Pierwsza linia leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku obecności mutacji germinalnych <i>BRCA</i> i <i>PD-L1</i>-ujemnych, preferowaną opcją terapeutyczną jest olaparyb lub talazoparyb [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 4; wynik ESCAT: I-A] lub chemioterapia oparta na karboplatynie [II, A] (preferowana względem taksanów). 2. U pacjentów z ekspresją PD-L1 zalecany jest atezolizumab-nab-paklitaksel {II, A, MCBS 3} lub pembrolizumab-ChT [I, A, MCBS 4]; 3. U pacjentów bez ekspresji PD-L1, bez mutacji <i>BRCA</i>, w przypadku zagrożenia niewydolnością narządową zalecane są antracykliny-taksany, alternatywnie taksan-bewacyzumab lub kapecytabina-bewacyzumab, w przypadku braku zagrożenia niewydolnością narządową preferowana jest monoterapia antracyklinami. 4. W przypadku progresji po wszystkich ww. opcjach wytyczne wskazują: <ul style="list-style-type: none"> • preferowaną terapią jest sacytuzumab [I, A; punktacja ESMO-MCBS v.1.1: 4 lub chemioterapia; ; • po dalszej progresji: <ul style="list-style-type: none"> - w subpopulacji pacjentów z rakiem z niską ekspresją HER2 zaleca się trastuzumab derukstekan [MCBS: 4]; - chemioterapię: erybuliną, kapecytabiną lub winorelbina.



Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>przez lekarza. (d) Do obliczenia wyników dla nowych terapii/wskazań zatwierdzonych przez EMA lub FDA wykorzystano ESMO-MCBS v1.1 (Cherny, 2017). Wyniki zostały obliczone przez Grupę Roboczą ESMO-MCBS i zatwierdzone przez Komitet ds. Wytycznych ESMO (https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms). (e) Wyniki ESCAT dotyczą wyłącznie zmian genomowych. Wyniki te zostały określone przez autorów wytycznych i zatwierdzone przez Grupę Roboczą ESMO ds. Badań Translacyjnych i Medycyny Precyzyjnej. (Mateusz, 2018) (f) Jeśli nie był wcześniej stosowany.</p> <p>Dziedziczny przerzutowy rak piersi związany z mutacjami <i>BRCA</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjentom z HER2-ujemnym dziedzicznym przerzutowym rakiem piersi i wariantami patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi dla linii zarodkowej w <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> należy zaproponować leczenie inhibitorem PARP (olaparyb lub talazoparyb), niezależnie od statusu HR, jako alternatywę dla chemioterapii [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; wynik ESCAT: IA]. 2. Wcześniejsze leczenie antracyklinami/taksanami nie powinno być wymagane przed zaoferowaniem pacjentom z przerzutowym rakiem piersi i mutacjami <i>BRCA</i> leczenia inhibitorem PARP; od pacjentów HR-dodatnich nie powinno się wymagać wykazania całkowitej oporności hormonalnej [I, D]. 3. Nie ma wystarczających dowodów, aby określić optymalne sekwencjonowanie inhibitorów PARP z innymi aktywnymi terapiami, takimi jak kombinacje chemioterapia-ICI (inhibitorami immunologicznych punktów kontroli) w raku piersi potrójnie receptorowo ujemnym lub hormonoterapii oraz kombinacje terapii celowanych w chorobie HR-dodatniej [I, A]. 4. Pacjentom, u których można rozważyć leczenie inhibitorem PARP, należy zaproponować wykonanie badań genetycznych w kierunku wariantów patogennych w <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> niezależnie od wieku, wywiadu rodzinnego czy podtypu raka piersi [I, A]. <p>Poziom dowódów naukowych</p> <p>I - Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności.</p> <p>II - Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</p> <p>III - Prospektywne badania kohortowe.</p> <p>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</p> <p>V – Badania bez grupy kontrolnej, raporty/ serie przypadków, opinie ekspertów.</p> <p>Kategorie rekomendacji</p> <p>A - Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</p> <p>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany.</p> <p>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub skuteczność/ korzyści kliniczne nie przewyższają potencjalnego ryzyka (działania niepożądane, koszty leczenia itp.), rekomendowany opcjonalnie.</p> <p>D - Umiarkowane dowody na brak skuteczności lub nieakceptowalny profil bezpieczeństwa, ogólnie nierekomendowany.</p> <p>E - Silne dowody na brak skuteczności lub nieakceptowalny profil bezpieczeństwa, zawsze nierekomendowany.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak wsparcia finansowego do zdeklarowania.</i></p>
Europa	<p><i>European School of Oncology- European Society for Medical Oncology (ESO-ESMO)</i> 2018 [34], 2020 [35]</p>	<p>Leczenie zaawansowanego raka piersi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wybór leczenia powinien uwzględniać przynajmniej te czynniki: status HR i HER2 oraz status <i>BRCA</i> w linii germinalnej, <i>PIK3CA</i> w HR-dodatnim i <i>PD-L1</i> w TNBC, jeśli dostępne są terapie celowane. Wcześniejsze terapie i ich toksyczność, czas wolny od choroby, masa guza (definiowana jako liczba i miejsce przerzutów), wiek biologiczny, stan wydajności, choroby współistniejące, stan menopauzy, potrzeba szybkiej kontroli choroby/objawów, czynniki ekonomiczne i psychologiczne, dostępne terapie w kraju pacjenta oraz preferencje pacjenta. 2. Chemioterapia:

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>a. Rozsądnymi opcjami są zarówno skojarzone, jak i sekwencyjne, jednoskładnikowe chemioterapie (ChT). Na podstawie dostępnych danych zalecamy sekwencyjną monoterapię jako preferowany wybór. Skojarzona ChT powinna być zarezerwowana dla pacjentów z szybką progresją kliniczną, zagrażającymi życiu przerzutami do narządów trzewnych lub potrzebą szybkiej kontroli objawów i/lub choroby [I/A; konsensus 96%].</p> <p>b. W przypadku braku przeciwwskazań medycznych lub obaw pacjentów, schematy oparte na antracyklinach lub taksanach, najlepiej jako pojedyncze leki, byłyby zwykle rozważane jako ChT pierwszego rzutu dla HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi u tych pacjentów, którzy nie otrzymywali tych schematów jako (neo)leczenie uzupełniające. Dostępne i skuteczne są jednak inne opcje, takie jak kapecytabina i winorelbina, zwłaszcza jeśli priorytetem pacjenta jest unikanie łysienia [I, A; konsensus 71%].</p> <p>c. U pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi wcześniej nieleczonych taksanami i opornymi na antracykliny lub z maksymalną skumulowaną dawką lub toksycznością antracyklin (tj. kardiologiczną), którzy są rozważani do dalszej ChT, leczenie oparte na taksanach, najlepiej w monoterapii, byłoby zwykle rozważane jako leczenie z wyboru.</p> <p>d. U pacjentów wstępnie leczonych antracykliną i taksanem (w leczeniu uzupełniającym i/lub przerzutowym) preferowane są jednoskładnikowe kapecytabina, winorelbina lub erybulina. Dodatkowe opcje obejmują gemcytabinę, środki platynowe, inny taksan i antracykliny liposomalne. Decyzja powinna być zindywidualizowana i uwzględniać różne profile toksyczności, poprzednią ekspozycję, preferencje pacjentów i dostępność w kraju [I, A; konsensus 77%].</p> <p>Rak potrójnie receptorowo ujemny</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów z potrójnie ujemnym zaawansowanym rakiem piersi (niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i>) wcześniej leczonych antracyklinami z lub bez taksanów w leczeniu (neo)adjuwantowym, karboplatyna wykazała porównywalną skuteczność i korzystniejszy profil toksyczności w porównaniu z docetakselem i dlatego jest ważną opcją leczenia [I/A; konsensus: 91%]. 2. W przypadku potrójnie ujemnego zaawansowanego raka piersi niepowiązanego z <i>BRCA</i> nie ma danych potwierdzających inne lub specyficzne zalecenia dotyczące chemioterapii, poza platyną. Dlatego wszystkie zalecenia chemioterapii dotyczące choroby HER2-ujemnej dotyczą również potrójnie ujemnego zaawansowanego raka piersi [I/A; konsensus 98%]. 3. Atezolizumab + nab-paklitaksel jest opcją leczenia pierwszego rzutu w przypadku PD-L1-dodatniego i potrójnie ujemnego zaawansowanego raka piersi, de novo lub co najmniej 12 miesięcy od (neo)adjuwantowej chemioterapii [I/B; konsensus: 95%]. 4. Monoterapia inhibitorem punktu kontrolnego w późniejszych liniach w przypadku potrójnie ujemnego zaawansowanego raka piersi nie jest zalecana ze względu na niski odsetek odpowiedzi na leczenie [I/E; konsensus: 89%]. <p>Rak ER-dodatni/HER2-ujemny</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inhibitor CDK4/6 w połączeniu z hormonoterapią jest standardem leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim/HER2-ujemnym, ponieważ zapewnia znaczną korzyść w zakresie PFS, znacząco zwiększa OS i utrzymuje lub poprawia QoL [I/A; konsensus 97%]. 2. Inhibitor CDK4/6 można łączyć z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem, in de novo lub nawracającym zaawansowanym rakiem piersi, w pierwszej lub drugiej linii oraz w przypadku pierwotnej lub wtórnej oporności. Zalecenie to dotyczy kobiet po menopauzie, kobiet przed menopauzą w skojarzeniu z agonistą LHRH oraz mężczyzn najlepiej w skojarzeniu z agonistą LHRH [I/A; konsensus 97%]. 3. Nie ma danych potwierdzających stosowanie kombinacji inhibitora CDK4/6 i hormonoterapii jako terapii podtrzymującej po chemioterapii. Terapia podtrzymująca w tej sytuacji powinna być prowadzona wyłącznie z hormonoterapią. 4. Jednoczesne stosowanie hormonoterapii i chemioterapii nie wykazały poprawy przeżycia i nie powinno być wykonywane poza badaniem klinicznym [II/D; konsensus 100%].

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>Dziedziczny przerzutowy rak piersi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi wyniki testów genetycznych linii germinalnej mają implikacje terapeutyczne i dlatego powinny być wykonywane jak najwcześniej [I/A; konsensus 88%]. 2. U pacjentów z potrójnie ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub opornym na układ hormonalny związany z germinalnymi mutacjami <i>BRCA</i>, wcześniej leczonych antracykliną z taksanem lub bez (w leczeniu uzupełniającym i/lub z przerzutami), schemat platyny jest preferowaną opcją chemioterapii, jeśli nie był wcześniej podawany [I/A; konsensus 86%]. 3. U pacjentów z germinalną mutacją <i>BRCA</i>, jednoczynnikowy PARP (olaparyb lub talazoparyb) jest preferowaną opcją leczenia dla osób z potrójnie ujemnym zaawansowanym rakiem piersi [I/A; konsensus 78%]. 4. W ER-dodatnich zaawansowanych rakach piersi związanych z germinalnymi mutacjami <i>BRCA</i>, optymalna sekwencja pomiędzy leczeniem za pomocą PARP (olaparyb lub talazoparyb) i hormonoterapii z lub bez inhibitora CDK4/6 jest nieznana. Biorąc pod uwagę korzyści dla OS obserwowane w przypadku inhibitorów CDK4/6, panel ekspertów zaleca ich stosowanie przed PARP [opinie ekspertów/B; konsensus: 78%]. 5. Jednoskładnikowe PARP (olaparyb lub talazoparyb) są związane z uzyskaniem korzyści w zakresie PFS, poprawą QoL i korzystnym profilem toksyczności. Wyniki badań sugerują, że wszelkie korzyści mogą być ograniczone dla terapii stosowanych w ramach I linii leczenia [opinie ekspertów/B; konsensus: 78%]. 6. Wskazuje się na brak danych, jak PARP (olaparyb lub talazoparyb) wypadają w porównaniu ze związkami platyny w leczeniu zaawansowanego raka piersi [opinie ekspertów/b.d.; konsensus: 90%]. <p><u>Poziom dowodów:</u> I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy z dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją o niższej jakości metodologicznej 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.</p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u> A – mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane postępowanie; B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane postępowanie; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalne postępowanie; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, generalnie nie zalecane postępowanie; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, nigdy niezalecane postępowanie.</p>
Europa	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [121]</i>	Nie odnaleziono wytycznych.
USA	<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017 [57], [58] 2020 [53] 2021 [54]</i>	<p>Wczesny rak piersi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W populacji HER2-ujemnego raka piersi wysokiego ryzyka standardem leczenia są schematy zawierające antracykliny i taksany. <p>Systemowe leczenie przerzutowego i potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Standardowym postępowaniem pozostaje sekwencyjna chemioterapia za pomocą jednego cytostatyku, do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi lub maksymalnej tolerancji. Najczęściej stosowane są: taksany, antracykliny, alkaloidy <i>Vinca</i>, antymetabolity

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
	2023 [55], [56]	<p>2. Wybór oraz kolejność podawania cytostatyków zależy od decyzji lekarza prowadzącego, jak i preferencji chorego, ponieważ nie wykazano wyższości żadnego z leków cytotoksycznych względem pozostałych oraz żadne markery prognostyczne dla odpowiedzi na leczenie nie są ogólnie akceptowane, z wyjątkiem pochodnych platyny.</p> <p>3. Pacjentom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami z ekspresją liganda programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1-dodatni) i bez istniejących przeciwwskazań można zaproponować dodanie inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego do chemioterapii (atezolizumab + nab-paklitaksel lub pembrolizumab + chemioterapia) jako terapia pierwszego rzutu.</p> <p>4. Pacjentom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami bez ekspresji liganda zaprogramowanej śmierci komórki-1 (PD-L1-ujemny) należy zaproponować chemioterapię jednoskładnikową zamiast chemioterapii skojarzonej jako leczenie pierwszego rzutu, chociaż schematy skojarzone mogą być oferowane w przypadku leczenia objawowego lub choroby bezpośrednio zagrażającej życiu, w przypadku której czas może dać tylko jedną potencjalną szansę na terapię.</p> <p>5. Niektóre podtypy potrójnie ujemnego raka piersi poddają się leczeniu hormonalnemu opartemu na androgenach. Chorzy na raka piersi potrójnie receptorowo ujemnego z ekspresją receptora androgenowego wykazują inną odpowiedź na leczenie oraz wskaźniki przeżycia niż w pozostałych podtypach raka potrójnie ujemnego. Postuluje się, że terapia za pomocą antagonisty receptora androgenowego – bikalutamidu może być skuteczna u pewnego odsetka chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi i ekspresją receptora androgenowego.</p> <p>6. Rak piersi potrójnie receptorowo ujemny charakteryzuje się większą ilością mutacji niż inne typy raka piersi i może stymulować odpowiedź immunologiczną ze względu na obecność licznych neoantygenów, epitopów białkowych, będących wynikiem mutacji w materiale genetycznym komórek nowotworowych. Cechy te mogą stanowić punkt uchwytu dla immunoterapii; aktualnie prowadzone są badania nad terapią skojarzoną obejmującą chemioterapię, leczenie celowane i leczenie immunologiczne.</p> <p>7. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano skuteczność inhibitorów PARP stosowanych w monoterapii u chorych z mutacją germinálną w genach <i>BRCA1/BRCA2</i>.</p> <p>8. Pacjentom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami z mutacjami germinálnymi <i>BRCA1/2</i>, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym, adjuwantowym lub przerzutowym, można zaproponować doustny inhibitor polimerazy poli (ADP-rybozy) (PARP) (olaparyb lub talazoparyb) zamiast chemioterapii. (Rodzaj danych: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad stratami zdrowotnymi; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: silna).</p> <p>9. Pacjentom z przerzutowym rakiem piersi HR-dodatnim, ale HER2-ujemnym z mutacjami <i>BRCA1/2</i> w linii zarodkowej, którzy nie odnoszą już korzyści z hormonoterapii, można zaproponować doustny inhibitor PARP w pierwszej do trzeciej linii zamiast chemioterapii (Rodzaj danych: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: silna).</p> <p>10. Pacjentom z przerzutowym rakiem piersi HR-dodatnim z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym z lub bez terapii celowanej można zaproponować leczenie hormonoterapią z lub bez terapii celowanej lub chemioterapii jednoskładnikowej (Rodzaj danych: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: silna).</p> <p>11. Pacjentom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie z powodu choroby przerzutowej, należy zaproponować leczenie sacytuzumabem gowitekanu (Rodzaj danych: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna).</p> <p>Leczenie raka piersi spowodowanego dziedzicznymi mutacjami w genach <i>BRCA</i></p> <p>1. Obecność germinálnych mutacji <i>BRCA</i> nie powinna uniemożliwiać pacjentom z nowo rozpoznany rakiem piersi kwalifikacji do terapii oszczędzającej pierś.</p> <p>2. Oferując chemioterapię dla nosicieli mutacji germinálnych <i>BRCA</i> z przerzutowym rakiem piersi, chemioterapia platyną jest bardziej preferowana niż terapia taksanami u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali platyny. Nie ma danych dotyczących skuteczności platyny u innych nosicieli mutacji w linii zarodkowej.</p>

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>3. W przypadku nosicieli mutacji <i>BRCA</i> w linii germlinalnej z rakiem piersi leczonych (neo)adiuwantową terapią dane nie potwierdzają rutynowego dodawania platyny do chemioterapii opartej na antracyklinie i taksanie. Chociaż jednoskładnikowa platyna wykazała aktywność w środowisku neoadiuwantowym, nie ma jeszcze danych porównujących ją ze standardową chemioterapią.</p> <p>4. W przypadku nosicieli mutacji <i>BRCA1/2</i> z przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym należy zaproponować olaparyb lub talazoparyb jako alternatywy dla chemioterapii w leczeniu pierwszego lub trzeciego rzutu. W przypadku nosicieli mutacji <i>BRCA1/2</i> z przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi nie ma danych bezpośrednio porównujących skuteczność inhibitorów polimerazy poli (ADP-rybozy) (PARP) z chemioterapią platynową.</p> <p>Szybka aktualizacja wytycznych z 2023 roku [55]: Pacjentom z rakiem piersi z przerzutami, dodatnim pod względem receptorów hormonalnych, HER2-ujemnym i opornym na leczenie hormonalne, którzy otrzymali co najmniej dwie linie chemioterapii z powodu choroby z przerzutami, można zaproponować sacytuzumab gowitekan. (Rodzaj danych: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna).</p> <p>Aktualizacja wytycznych z 2023 roku odnoszących się do określania statusu HER2 [56]: Zalecenia zawarte w poprzednich (2018) aktualizacjach wytycznych ASCO-CAP dotyczących testowania HER2 zostały potwierdzone w przypadku klasycznych terapii anti-HER2, które konwencjonalnie ukierunkowane są na sygnalizację HER2. Chociaż do wcześniejszych zaleceń nie wprowadzono żadnych zmian, należy mieć świadomość, że w przypadku pacjentów z przerzutami, bez nadekspresji HER2 lub amplifikacji genu, wynik IHC 1+ lub 2+ może kwalifikować pacjentów do leczenia ukierunkowanego na niskie poziomy ekspresji HER2 bez amplifikacji/nienadekspresji, dla którego trastuzumab-derukstekan jest jedynym obecnie dostępnym lekiem.</p> <p>Chociaż wyniki HER2 IHC 1+ lub 0 nadal są interpretowane jako HER2-ujemne (HER2 nie ulega nadekspresji) przy użyciu wcześniej zalecanych kryteriów punktacji. Co ważne, należy zawsze podawać również półilościową ocenę IHC, aby mieć pewność, że można zidentyfikować pacjentów spełniających kryteria kwalifikujące do leczenia trastuzumabem derukstekanem. Ponieważ kwalifikowalność do leczenia trastuzumabem derukstekanem (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH bez amplifikacji) może wahać się wokół progu IHC 0/IHC 1+ (choć ważność kliniczna tego progu pozostaje niesprawdzona), patolodzy mogą dołożyć wszelkich starań, aby rozróżnić IHC 1+ wynikiem 0 (W wytycznych opisano szczegółowo metody oceny i interpretacji takich wyników).</p> <p>Jakość dowodów: - wysoka - przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu; - umiarkowana – umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że będzie się zasadniczo różnił; - niski – ograniczone zaufanie do oszacowania efektu; prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu - bardzo niskie - bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: prawdopodobny efekt rzeczywisty będzie znacznie różnił się od oszacowanego efektu</p> <p>Siła rekomendacji Silna - w zaleceniach do interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami W zaleceniach przeciwko zastosowaniu interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi efektami Słaba - w zaleceniach do interwencji, pożądane efekty prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi, istnieje niepewność. W zaleceniach przeciwko zastosowanej interwencji niepożądane efekty prawdopodobnie przewyższają pożądane efekty, ale istnieje znaczna niepewność. Większość osób stojących przed wyborem wybrałaby zalecany zakres działań, ale nie wszyscy.</p>
Kanada	<i>Canadian Cancer Society 2023 [60]</i>	<p>Leczenie raka piersi w stadium II</p> <p>1. Chemioterapia jest zwykle oferowana po operacji raka piersi w stadium II. Może być podawana przed zabiegiem chirurgicznym (tzw. terapia neoadjuwantowa), jeśli guz jest większy niż 5 cm i rak rozprzestrzenił się na węzły chłonne zarówno pod pachą, jak i wokół mostka. Najczęstsze kombinacje stosowanych leków chemioterapeutycznych wyglądają tak samo jak w przypadku leczenia raka piersi w stadium I.</p>

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>2. Terapia hormonalna jest zawsze oferowana w przypadku raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych w drugim stadium.</p> <p>Leczenie raka piersi w stadium III (miejscowo zaawansowany rak piersi)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jeśli pacjent ma raka piersi w stadium IIIA i planuje operację oszczędzającą piersz, może otrzymać chemioterapię przed operacją (zwaną chemioterapią neoadjuwantową). 2. Chemioterapia jest zwykle podawana po operacji, jeśli pacjent nie miał jej przed operacją. Niektórym pacjentom, którzy przeszli chemioterapię neoadjuwantową przed zabiegiem oszczędzającym piersz, po operacji można zaproponować dodatkową chemioterapię. Najczęstsze kombinacje stosowanych leków chemioterapeutycznych wyglądają tak samo jak w przypadku leczenia raka piersi w stadium I i II. 3. Talazoparyb może być stosowany w leczeniu osób z miejscowo zaawansowanym, HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występuje mutacja genu <i>BRCA</i>. Stosuje się go, jeśli nie można wykonać zabiegu chirurgicznego lub radioterapii, a pacjent przeszedł już chemioterapię. Talazoparyb przyjmuje się doustnie raz na dobę. 4. Olaparyb może być stosowany w leczeniu osób z przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi, którzy mają mutację genu <i>BRCA</i> i przeszli już chemioterapię. 5. Terapia hormonalna jest zawsze oferowana w przypadku raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym w stadium III. Terapia hormonalna dla kobiet po menopauzie z rakiem piersi w stadium III zawiera tamoksyfen (antyestrogen) i inhibitory aromatazy. <p>Leczenie raka piersi w stadium IV (zaawansowany rak piersi lub rak piersi z przerzutami)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hormonoterapia. 2. Chemioterapia – rak HER-2 ujemny: <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia jest podstawą leczenia uogólnionego raka piersi potrójnie receptorowo ujemnego. Może być też stosowana u chorych z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych/progesteronowych, który szybko daje przerzuty odległe i wywołuje objawy; • nie ma określonych schematów, leków cytotoksycznych lub ich kombinacji, które stanowiłyby standard w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Chemioterapia podawana jest tak długo jak występuje odpowiedź na leczenie a działania niepożądane są akceptowalne. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, można zastosować inny lek; • w stadium uogólnionym preferowana jest monoterapia, za pomocą takich leków jak: doksorubicyna, pegylowana liposomalna doksorubicyna, paklitaksel, nab-paklitaksel, kapecytabina, gemcytabina, winorelbina, cyklofosfamid, karboplatyna, docetaksel, cisplatyna, epirubicyna; • w pewnych przypadkach można zastosować leczenie skojarzone. 3. Leczenie celowane – rak HER-2 ujemny: <ul style="list-style-type: none"> • palbocycylib można podawać w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy kobietom po menopauzie z rakiem piersi w stadium 4. z dodatnim receptorem estrogenowym (ER+), HER2-ujemnym, które nie otrzymywały trastuzumabu ani chemioterapii. Można go podawać jako pierwszą terapię raka piersi w stadium 4, • inhibitory kinazy zależne od cyklin; abemacyclicylib może być stosowany w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemnego; <ul style="list-style-type: none"> ○ w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy u kobiet po menopauzie, ○ w skojarzeniu z fulwestrantem w przypadku progresji po leczeniu hormonalnym, ○ w monoterapii w przypadku progresji po leczeniu hormonalnym oraz po co najmniej 2 schematach chemioterapii, • inhibitory PARP; olaparyb i talazoparyb znajdują zastosowanie w leczeniu przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi u nosicieli mutacji BRCA1 lub/ i BRCA2, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię. <p>W wytycznych wymieniono możliwość zastosowania trastuzumabu derukstekanu, ale jedynie w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem HER2 dodatnim, którzy byli już leczeni trastuzumabem emtanzyną.</p>

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia											
		W wytycznych nie przedstawiono informacji o kategorii siły dowodów i poziomie zaleceń.											
	St. Gallen 2021 [108]	Zidentyfikowano jedynie wytyczne odnoszące się do leczenia wczesnego raka piersi [108], zatem odstąpiono od ich omawiania.											
		Wytyczne dotyczące określania statusu HER2 Rozróżnienie między HER2 IHC 0 i 1+ jest obecnie istotne klinicznie w przypadku przerzutowego raka piersi, ponieważ pacjenci z przerzutami i negatywnymi wynikami HER2 1+ lub 2+/ISH- (w próbkach pierwotnych lub przerzutowych) mogą kwalifikować się do leczenia ukierunkowanego.											
		Leczenie nawrotowego nieresekcyjnego (lokalnie lub regionalnie) raka piersi lub choroby w stadium IV											
		Nowotwór HR+ i HER2- z kryzysem trzewnym lub opornością na terapię endokrynną											
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Linia leczenia</th> <th>Biomarker/ subpopulacja</th> <th>Zalecana terapia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">I linia leczenia</td> <td>Brak germinalnych mutacji BRCA</td> <td> <p>Systemowa chemioterapia</p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antracykliny: doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna; - taksany: paklitaksel; - antymetabolity: kapecytabina, gemcytabina; - inhibitory mikrotubul: winorelbina, erybulina <p>Inne rekomendowane opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cyklofosfamid, docetaksel, nab-paklitaksel, epirubicyna, iksabepilon <p>Do zastosowania w szczególnych okolicznościach terapie złożone:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AC (doksorubicyna/cyklofosfamid); - EC (epirubicyna/cyklofosfamid); - CMF (cyklofosfamid/metotreksat/fluorouracyl); - docetaksel/kapecytabina; - GT (gemcytabina/paklitaksel) - karboplatyna+paklitaksel albo nab-paklitaksel </td> </tr> <tr> <td>Obecność germinalnej mutacji BRCA</td> <td>Inhibitory PARP (olaparyb, talazoparyb) [kategoria 1, preferowane]</td> </tr> <tr> <td>II linia leczenia</td> <td>Niska ekspresja HER2 tj. IHC 1+ lub IHC 2+ /ISH-</td> <td>Trastuzumab derukstekan [kategoria 1, preferowane]</td> </tr> </tbody> </table>	Linia leczenia	Biomarker/ subpopulacja	Zalecana terapia	I linia leczenia	Brak germinalnych mutacji BRCA	<p>Systemowa chemioterapia</p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antracykliny: doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna; - taksany: paklitaksel; - antymetabolity: kapecytabina, gemcytabina; - inhibitory mikrotubul: winorelbina, erybulina <p>Inne rekomendowane opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cyklofosfamid, docetaksel, nab-paklitaksel, epirubicyna, iksabepilon <p>Do zastosowania w szczególnych okolicznościach terapie złożone:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AC (doksorubicyna/cyklofosfamid); - EC (epirubicyna/cyklofosfamid); - CMF (cyklofosfamid/metotreksat/fluorouracyl); - docetaksel/kapecytabina; - GT (gemcytabina/paklitaksel) - karboplatyna+paklitaksel albo nab-paklitaksel 	Obecność germinalnej mutacji BRCA	Inhibitory PARP (olaparyb, talazoparyb) [kategoria 1, preferowane]	II linia leczenia	Niska ekspresja HER2 tj. IHC 1+ lub IHC 2+ /ISH-	Trastuzumab derukstekan [kategoria 1, preferowane]
Linia leczenia	Biomarker/ subpopulacja	Zalecana terapia											
I linia leczenia	Brak germinalnych mutacji BRCA	<p>Systemowa chemioterapia</p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antracykliny: doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna; - taksany: paklitaksel; - antymetabolity: kapecytabina, gemcytabina; - inhibitory mikrotubul: winorelbina, erybulina <p>Inne rekomendowane opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cyklofosfamid, docetaksel, nab-paklitaksel, epirubicyna, iksabepilon <p>Do zastosowania w szczególnych okolicznościach terapie złożone:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AC (doksorubicyna/cyklofosfamid); - EC (epirubicyna/cyklofosfamid); - CMF (cyklofosfamid/metotreksat/fluorouracyl); - docetaksel/kapecytabina; - GT (gemcytabina/paklitaksel) - karboplatyna+paklitaksel albo nab-paklitaksel 											
	Obecność germinalnej mutacji BRCA	Inhibitory PARP (olaparyb, talazoparyb) [kategoria 1, preferowane]											
II linia leczenia	Niska ekspresja HER2 tj. IHC 1+ lub IHC 2+ /ISH-	Trastuzumab derukstekan [kategoria 1, preferowane]											
Międzynarodowe	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023 [36]												

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia	
			<p>Trastuzumab derukstekan może być rozważony do stosowania w dalszych liniach leczenia, jeżeli nie został zastosowany w II linii leczenia. Stosowanie tego leku jest związane z ryzykiem śródmiąższowej choroby płuc i zalecana jest regularne monitorowanie pacjentów pod kątem występowania tego ciężkiego działania niepożądanego.</p> <p>Sacytuzumab gowitekan [kategoria 1, preferowane]</p> <p>Może być stosowany u dorosłych pacjentek z HR+, HER2-, przerzutowym/miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym rakiem piersi, po wcześniejszym leczeniu obejmującym terapię hormonalną, inhibitor CDK4/6 i co najmniej dwie linie chemioterapii, z których jedną była taksan, oraz co najmniej jedną stosowaną z powodu raka przerzutowego. Można rozważyć jego zastosowanie w późniejszej linii, jeśli był stosowany w II linii leczenia.</p> <p>Systemowa chemioterapia</p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antracykliny: doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna; - taksany: paklitaksel; - antymetabolity: kapecytabina, gemcytabina; - inhibitory mikrotubul: winorelbina, erybulina <p>Inne rekomendowane opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cyklofosfamid, docetaksel, nab-paklitaksel, epirubicyna, iksabepilon <p>Do zastosowania w szczególnych okolicznościach terapie złożone:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AC (doksorubicyna/cyklofosfamid); - EC (epirubicyna/cyklofosfamid); - CMF (cyklofosfamid/metotreksat/fluorouracyl); - docetaksel/kapecytabina; - GT (gemcytabina/paklitaksel) - karboplatyna+paklitaksel albo nab-paklitaksel
		<p>III lub dalsza linia leczenia</p>	<p>Jakikolwiek</p> <p>Pacjenci z biomarkerami (np. MSI-H, NTRK, RET, TMB-H)</p> <p>Systemowa chemioterapia (jak powyżej)</p> <p>Terapia celowana, ukierunkowana na specyficzne zaburzenia molekularne</p>
<p>W przypadku chemioterapii preferowana jest monoterapia sekwencyjną pojedynczym lekiem, jakkolwiek chemioterapia złożona może być zastosowana u wybranych pacjentów z szybką progresją choroby oraz zajęciem narządów trzewnych.</p>			

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
	<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018 [50] (aktualizacja -2021) [51]</p>	<p>Siła zaleceń 1 - Jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody. 2A - Jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości.</p> <p>Leczenie wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka piersi Ogólnoustrojowa terapia modyfikująca przebieg choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia hormonalna jako leczenie pierwszego rzutu większości pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim, • chemioterapia jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, których choroba jest bezpośrednio zagrażająca życiu lub wymaga wczesnego złagodzenia objawów z powodu znacznego zajęcia narządów trzewnych, pod warunkiem, że rozumieją i są gotowe zaakceptować toksyczność, • pacjentom z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, którzy byli leczeni chemioterapią jako leczeniem pierwszego rzutu, należy zaoferować terapię hormonalną po zakończeniu chemioterapii. <p>1. Hormonoterapia</p> <p>2. Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuwantowa chemioterapia jest zalecana osobom z ER-ujemnym inwazyjnym rakiem piersi jako opcja zmniejszenia rozmiaru guza, osobom z HER2-dodatnim inwazyjnym rakiem piersi, osobom z ER-dodatnim inwazyjnym rakiem piersi jako opcja zmniejszenia rozmiaru guza, jeśli jest wskazana chemioterapia, • w ramach I linii leczenia u osób z zaawansowanym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów hormonalnych, u których choroba szybko postępuje i dochodzi do znacznego rozsiewu do narządów trzewnych oraz konieczne jest jak najwcześniejsze złagodzenie objawów. Po zakończeniu chemioterapii należy rozważyć leczenie hormonalne, w przypadku progresji choroby, u większości pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, które zdecydowały się na chemioterapię, należy zaoferować sekwencyjną systemową terapię. Należy rozważyć zastosowanie chemioterapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, dla których ważne jest większe prawdopodobieństwo odpowiedzi oraz którzy rozumieją i mogą tolerować dodatkową toksyczność terapii; • u osób, dla których terapia antracyklinami nie jest odpowiednia, systemowa chemioterapia powinna obejmować: <ul style="list-style-type: none"> ○ w I linii – docetaksel w monoterapii, ○ w II linii – winorelbina lub kapecytabina w monoterapii, ○ w III linii – winorelbina lub kapecytabina w monoterapii, w zależności jaki lek był stosowany w ramach II linii leczenia, • gemcytabina w skojarzeniu z paklitaksemem, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jest zalecana jako opcja w leczeniu przerzutowego raka piersi tylko wtedy, gdy za odpowiednią uznaje się również monoterapię docetakselem lub docetaksel z kapecytabiną, • u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni hormonoterapią, zaleca się stosowanie inhibitora CDK4/6 (palbocyklib/rybocyklib/abemacyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem (jeśli najlepszą alternatywą dla inhibitora CDK4/6 jest eksemestan z ewerolimusem), • u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których stosowano wcześniej co najmniej 2 linie chemioterapii, po których występowała progresja choroby, rekomenduje się zastosowanie erybuliny. <p>Leczenie raka piersi potrójnie receptorowo ujemnego</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia - u większości pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, którzy zdecydowali się na chemioterapię, w przypadku progresji choroby należy zaproponować systemową terapię sekwencyjną,

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, którzy nie kwalifikują się do leczenia antracyklinami należy zastosować chemioterapię systemową opisaną powyżej, • bewacyzumab w skojarzeniu z kapecytabiną oraz bewacyzumab w skojarzeniu z taksanami nie są rekomendowane w ramach I linii leczenia TNBC, • w ramach II linii leczenia TNBC nie zaleca się stosowania erybuliny w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych, u których wcześniej zastosowano tylko 1 schemat chemioterapii. Pacjenci, u których wcześniej rozpoczęto terapię erybuliną – mogą ją kontynuować, w ramach III linii leczenia TNBC erybulina może stanowić opcję leczenia u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, tylko w przypadku, gdy we wcześniejszej terapii zastosowano co najmniej 2 schematy chemioterapii (które mogły obejmować terapię antracyklinami lub taksanami i kapecytabiną). <p>W wytycznych nie przedstawiono informacji o kategorii siły dowodów i poziomie zaleceń.</p> <p>Leczenie przerzutowego raka piersi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hormonoterapia. 2. Terapię celowaną: <ol style="list-style-type: none"> a. U pacjentów z rakiem piersi w stadium przerzutowym i ekspresją receptorów hormonalnych, którzy nie odpowiadają na inne leczenie, można zastosować: <ul style="list-style-type: none"> - trastuzumab, lapatynib, pertuzumab czy inhibitory mTOR; - inhibitory CDK4/6 (palbocycylib, rybocycylib lub abemacycycylib) w skojarzeniu z hormonoterapią; b. U pacjentów z rakiem piersi HER2-ujemnym oraz mutacjami genów <i>BRCA1</i> lub/i <i>BRCA2</i>, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię, można zastosować inhibitory PARP tj. olaparyb lub talazoparyb. 3. Chemioterapia: <ol style="list-style-type: none"> a. U pacjentów z rakiem piersi potrójnie receptorowo ujemnym lub nieodpowiadającym na leczenie hormonalne, z przerzutami odległymi lub dającym objawy, leczenie opiera się na chemioterapii za pomocą jednego leku cytotoksycznego lub terapii skojarzonej. 4. Chemioterapia i immunoterapia u kobiet z HER2-ujemnym rakiem piersi bez ekspresji receptorów hormonalnych, leczenie może obejmować chemioterapię i immunoterapię (pembrolizumab). 5. Chirurgia. 5. Radioterapia. 6. Inne opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> • bisfosfoniany lub denosumab w przypadku przerzutów do kości, • trapię skojarzona koniugatami z przeciwciałami tzn. sacytuzumabem gowitekanu u niektórych pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami. Sacytuzumab gowitekan jest również zatwierdzony do stosowania u niektórych pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, wykazującym obecność receptorów hormonalnych i HER2-ujemnymi; • udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem wysokodawkowej chemioterapii z przeszczepem komórek macierzystych, • udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem nowych leków, nowych kombinacji lekowych lub nowych sposobów podawania. <p><u>Testowanie pod kątem HER2</u></p> <p>Test HER2 (HER2/neu): zaleca się przeprowadzenie test laboratoryjnego mierzącego liczbę genów HER2/neu i ilość białka HER2/neu wytwarzanego w próbce tkanki. Jeśli genów HER2/neu jest więcej lub poziom białka HER2/neu jest wyższy niż normalnie, nowotwór określa się mianem HER2/neu dodatniego lub HER2 dodatniego. Ten typ raka piersi może rozwijać się szybciej i jest bardziej prawdopodobne, że rozprzestrzeni się na inne części ciała. Nowotwór można leczyć lekami ukierunkowanymi na białko HER2/neu, takimi jak trastuzumab i pertuzumab</p> <p>W wytycznych nie przedstawiono informacji o kategorii siły dowodów i poziomie zaleceń.</p>
	<p>National Cancer Institute 2023 [59]</p>	

Enhertu® (trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



HT – hormonoterapia, CTH – chemioterapia, RT – radioterapia; MG – mammografia; MR – rezonans magnetyczny, USG – badanie ultrasonograficzne; TK – tomografia komputerowa; RTG – badanie rentgenowskie; NGS - sekwencjonowanie nowej generacji (ang. *Next Generation Sequencing*); LHRH - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (ang. *Luteinizing-hormone-releasing hormone*); ER – receptor estrogenowy; PgR – receptor progesteronowy; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *Human epidermal receptor 2*); ICI - inhibitory immunologicznych punktów kontroli (ang. *Immune Checkpoint Inhibitors*); PFS – czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression-free survival*); OS – czas przeżycia całkowitego (ang. *Overall survival*); QoL – jakość życia (ang. *Quality of life*); PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *Programmed death ligand 1*); mTOR – ssaczy cel rapamycyny (ang. *Mammalian target of rapamycin*); TFI – przerwa bez terapii (ang. *Therapy-free interval*); LoE – poziom dowodów (ang. *Oxford Levels of Evidence*); GR – stopnie rekomendacji w skali Oxford (ang. *Grades of recommendation*).

Wytyczne praktyki klinicznej [21], [56], [36], [106]-[107], [159] zalecają, aby **u pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi określić status** receptorów ER, PR i **HER2**, które determinują dalsze postępowanie terapeutyczne. Raka piersi klasyfikuje się jako:

- HER2-ujemnego (HER2-), w przypadku wyniku badania immunohistochemicznego (IHC) wynoszącego 0 lub 1+ lub gdy wynik IHC wynosi 2+, z jednoczesnym brakiem amplifikacji genu HER2 w badaniu hybrydyzacji in situ (ISH-), co oznacza, że w praktyce nie rozróżnia się jednoznacznie subpopulacji pacjentów z niską ekspresją HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-), a pacjenci ci są traktowani jak osoby HER2-;
- HER2-dodatniego (HER2+) w przypadku wyniku badania IHC 3+ lub amplifikacji genu HER2 tj. wyniku +/- w badaniu ISH.

Niemniej jednak w zaktualizowanych wytycznych ASCO z 2023 roku zaznaczono [56], że pomimo, iż nie wprowadzono żadnych zmian donośnie interpretacji wyników ISH i IHC, **należy mieć świadomość, że w przypadku pacjentów z przerzutami, bez nadekspresji HER2 lub amplifikacji genu, wynik IHC 1+ lub 2+ może kwalifikować pacjentów do leczenia ukierunkowanego**. Pomimo, że jest zbyt wcześnie na zmianę terminologii raportowania w przypadku niższych poziomów ekspresji HER2 w IHC, laboratoria patologiczne powinny zamieścić dodatkowy przypis w swoich raportach z badań HER2 (IHC), z informacją na temat poziomu ekspresji HER2. Podobnie w wytycznych NCCN z 2023 roku [36], zaznaczono, że **rozróżnienie między HER2 IHC 0 i 1+ jest obecnie istotne klinicznie w przypadku przerzutowego raka piersi, ponieważ pacjenci z przerzutami i negatywnymi wynikami HER2 1+ lub 2+/ISH- (w próbkach pierwotnych lub przerzutowych) mogą kwalifikować się do leczenia ukierunkowanego**.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej dla pacjentów z rakiem piersi wykazującym niską ekspresję HER2 są takie same, jak dla pacjentów z rakiem piersi HER2-ujemnym.

Rak piersi nieoperacyjny/zaawansowany lub przerzutowy HR+, HER2-

Zalecanym leczeniem ukierunkowanym drugiej i kolejnej linii u pacjentów ekspresją receptorów hormonalnych (HR+), poddawanych wcześniej leczeniu przeciwnowotworowemu, tj. terapii hormonalnej, jest fulwestrant w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6. Jeśli wcześniej nie stosowano inhibitora CDK4/6, zaleca się stosowanie ewerolimusu z inhibitorem aromatazy, tamoksyfenem lub fulwestrantem, monoterapię fulwestrantem, niesteroidowym lub steroidowym inhibitorem aromatazy lub selektywnym modulatorem receptora estrogenowego (SERM). W przypadku guzów z mutacją PIK3CA preferowaną opcją jest fulwestrant z alpelisibem.

W przypadku pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych, z przerzutami, **u których wystąpiła oporność na terapię endokrynną** (lub istnieją przeciwwskazania do jej stosowania) standardem leczenia (SoC) jest sekwencyjna ogólnoustrojowa chemioterapia jednym lekiem. **Ze względu na brak wyraźnej wyższości w wytycznych praktyki klinicznej nie zaleca się żadnej specyficznej**

chemioterapii, ale najczęściej stosowane schematy obejmują antracykliny (doksorubicynę i doksorubicynę liposomalną), antymetabolity (kapecytabinę i gemcytabina), inhibitory mikrotubul (winorelbina i erybulina) oraz taksany (paklitaksel, docetaksel). Terapie skojarzone, chociaż rzadko stosowane, mogą być przydatne u pacjentów z szybkim postępem klinicznym (kryzysem trzewnym) lub potrzebą szybkiej kontroli objawów choroby. Inne dostępne terapie ogólnoustrojowe obejmują inhibitory PARP dla pacjentów z mutacjami germinalnymi BRCA i alpelisib dla pacjentów z nowotworami z mutacją PIK3CA [21], [120], [106]-[107], [34]- [35], [57]-[56], [60], [108], [36], [50], [59].

Najnowsze wytyczne AGO z 2023 roku [120] zalecają u pacjentów wcześniej przeleczonych z niską ekspresją HER2 zastosowanie trastuzumabu derukstekanu, podobnie jak najnowsze wytyczne NCCN z 2023 roku które wskazują, że trastuzumab derukstekan jest preferowaną opcją w II linii leczenia pacjentów z nawrotowym nieresekcyjnym (lokalnie lub regionalnie) rakiem piersi lub chorobą w stadium IV, z opornością na terapię endokrynną i niską ekspresją HER2. Trastuzumab derukstekan może być rozważony do stosowania w dalszych liniach leczenia, jeżeli nie został zastosowany w II linii leczenia [36]. Podobnie najnowsze wytyczne ESMO z 2023 roku wskazują, że u pacjentów po progresji pomimo stosowania terapii endokrynej-CDK4/6 u pacjentów z progresją i niską ekspresją HER2 należy zastosować trastuzumab derukstekan [160]

Rak piersi nieoperacyjny/zaawansowany lub przerzutowy HR-, HER2-

W przypadku pacjentów z rakiem potrójnie ujemnym (potrójnie receptorowo ujemnym) dostępne są następujące opcje leczenia [21], [120], [106]-[107], [34]- [35], [57]-[56], [60], [108], [36], [50], [59]:

- w przypadku pacjentów z chorobą PD L1-ujemną leczenie w pierwszej linii to sekwencyjna chemioterapia pojedynczym lekiem, w której stosuje się te same preferowane opcje chemioterapeutyczne dla pacjentów z rakiem piersi HR+, HER2- i opornym na terapię endokrynną tj. chemioterapię jednolekową;
- u pacjentów z mutacjami BRCA zaleca się stosowanie inhibitorów PARP lub pochodnych platyny;
- u pacjentów z rakiem PD L1-dodatnim preferowaną opcją terapeutyczną pierwszego rzutu jest inhibitor punktu kontrolnego układu odpornościowego w skojarzeniu z chemioterapią;
- w przypadku późniejszego leczenia po co najmniej dwóch poprzednich schematach leczenia, z których co najmniej jeden dotyczy leczenia z przerzutami, zalecane jest stosowanie sacytyzumabu gowitekanu;
- **najnowsze wytyczne AGO z 2023 roku [120] oraz ESMO z 2023 roku [160] wskazują, że u pacjentów wcześniej przeleczonych z niską ekspresją HER2 opcją terapeutyczną jest zastosowanie trastuzumabu derukstekanu.**

Enhertu® (trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Ponadto w najnowszych wytycznych ASCO [57]-[56] zaznaczono, że pacjentów z przerzutami, z niską ekspresją HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-) można kwalifikować do leczenia ukierunkowanego trastuzumabem derukstekanu.

2.9. LECZENIE RAKA PIERSI W POLSCE – PRZEGLĄD OPCJI REFUNDOWANYCH

W Polsce, w leczeniu raka piersi dostępna i refundowana jest chemioterapia, leczenie spersonalizowane (inhibitory CDK4/6, leki anty-HER2 itp.) i hormonoterapia.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje czynne wymienione w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka piersi (C50) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obowiązującym od 1 listopada 2023 roku [25].

Kategorie dostępności substancji czynnych refundowanych w leczeniu raka piersi		
Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Załącznik C)		
Cytostatyki	kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, pegylowana doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina	Rozpoznanie C50 Nowotwór złośliwy sutka C50.0 Brodawka i otoczek brodawki sutkowej C50.1 Centralna część sutka C50.2 Ćwiartka górna wewnętrzna sutka C50.3 Ćwiartka dolna wewnętrzna sutka C50.4 Ćwiartka górna zewnętrzna sutka C50.5 Ćwiartka dolna zewnętrzna sutka C50.6 Część pachowa sutka C50.8 Zmiana przekraczająca granice sutka C50.9 Sutek, nieokreślony
Antagoniści receptora estrogenowego	fulwestrant, tamoksyfen	
Przeciwciała monoklonalne	Trastuzumab IV (w ramach załącznika C.86.a.	Rozpoznanie C50 Nowotwór złośliwy sutka C50.0 Brodawka i otoczek brodawki sutkowej C50.1 Centralna część sutka C50.2 Ćwiartka górna wewnętrzna sutka C50.3 Ćwiartka dolna wewnętrzna sutka C50.4 Ćwiartka górna zewnętrzna sutka C50.5 Ćwiartka dolna zewnętrzna sutka C50.6 Część pachowa sutka C50.8 Zmiana przekraczająca granice sutka C50.9 Sutek, nieokreślony 1. W monoterapii albo 2. w skojarzeniu z: a) chemioterapią, lub b) hormonoterapią, lub c) pertuzumabem. Dla wszystkich wskazań: - potwierdzenie histologiczne inwazyjnego raka piersi, - dodatni stan HER2 – ekspresja białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 w badaniu FISH, - zaawansowanie w stopniu wczesnym ze wskazaniami do leczenia przedoperacyjnego lub pooperacyjnego albo zaawansowanie w stadium uogólnienia ze wskazaniami

Kategorie dostępności substancji czynnych refundowanych w leczeniu raka piersi		
		do leczenia paliatywnego zgodnymi z wytycznymi ChPL lub PTOK
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Lista A 1.)		
Inhibitory aromatazy	anastrozol, letrozol	<p><u>Refundacja we wskazaniu:</u> Nowotwory złośliwe – Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii.</p> <p>Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu</p>
	Eksemestan	<p><u>Refundacja we wskazaniu:</u> Nowotwory złośliwe – Rak piersi w II rzucie hormonoterapii.</p> <p>Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu</p>
Antagoniści receptora estrogenowego	Tamoksyfen	<p><u>Refundacja we wskazaniu:</u> Nowotwory złośliwe</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu</p>
Analogi gonadoliberyny	Goserelina	<p><u>Refundacja we wskazaniu:</u> Nowotwory złośliwe – Rak piersi i rak trzonu macicy; Rak prostaty; Zahamowanie czynności przysadki u pacjentów w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli</p> <p>Refundacja we wskazaniu pozarejestacyjnym: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt</p>
Inne	Progestageny do podawania pozajelitowego - Medroksyprogesteron	<p><u>Refundacja we wskazaniu:</u> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>
	Progestageny do podawania doustnego - megestrol	<p><u>Refundacja we wskazaniu:</u> Nowotwory złośliwe</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>
	Antymetabolity do podawania doustnego – metotreksat	<p><u>Refundacja we wskazaniu:</u> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu</p>
Leki stosowane w ramach programu lekowego (Załącznik B.9.FM.) LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C50)		
<p>W programie finansuje się leczenie przedoperacyjne lub pooperacyjne anty-HER2 oraz do 4 linii leczenia anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi substancjami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pertuzumab łącznie z trastuzumabem i docetakselem w pierwszej linii leczenia, a jeśli wcześniej była stosowana terapia przedoperacyjna trastuzumabem +/- pertuzumabem lub uzupełniająca trastuzumabem, czas od jej zakończenia do nawrotu musi wynosić powyżej 12 miesięcy - trastuzumab łącznie z chemioterapią, hormonoterapią lub samodzielnie w pierwszej linii leczenia chorych, które nie otrzymywały trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym lub uzupełniającym; trastuzumab może być także 		

Kategorie dostępności substancji czynnych refundowanych w leczeniu raka piersi

stosowany w drugiej lub kolejnych liniach leczenia paliatywnego, jeśli chora wcześniej nie otrzymywała terapii anti-HER2,

- trastuzumab emtanzyna i lapatynib z kapecytabiną **w drugiej lub trzeciej linii leczenia, a w pierwszej tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy lub nawrót wystąpił w jej trakcie;**
- tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną **w trzeciej lub czwartej linii leczenia, a w drugiej tylko w przypadku, gdy w pierwszej linii stosowano trastuzumab +/- pertuzumab albo trastuzumab emtanzyna oraz występują przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej co najmniej jednej linii paliatywnej terapii anti-HER2;**
- trastuzumab derukstekan **w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii leczenia stosowanej z powodu nieoperacyjnego lub zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi po zastosowaniu co najmniej jednej linii terapii anti-HER2.**

W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER-2 ujemnego raka piersi substancjami:

- inhibitory CDK4/6 (abemacyklil albo palbocyklil albo rybocyklil) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy **w pierwszej lub drugiej linii leczenia;**
- inhibitory CDK4/6 (abemacyklil albo rybocyklil) w skojarzeniu z fulwestranem **w pierwszej linii leczenia oraz (abemacyklil albo palbocyklil albo rybocyklil) w drugiej linii leczenia;**
- alpelisyb w skojarzeniu z fulwestranem **w pierwszej lub drugiej linii leczenia - po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy;**
- talazoparyb lub olaparyb w monoterapii **w drugiej lub trzeciej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w leczeniu paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej z udziałem antracykliny i taksoidu i 1 linii chemioterapii paliatywnej).**

W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) potrójnie ujemnego raka piersi substancjami:

- pembrolizumabem **w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1** w skojarzeniu z paklitaksemem albo z gemcytabiną i karboplatiną (pierwsza linia leczenia). **Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego nieoperacyjnego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii z założeniem radykalnym zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy. Zastosowanie terapii nie jest możliwe po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii pembrolizumabem w leczeniu okołoperacyjnym;**
- talazoparybem w monoterapii **w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2, gdy leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania pacjenci musieli otrzymać wcześniej chemioterapię zawierającą taksoid i/lub antracyklinę w leczeniu okołoperacyjnym lub paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie nie więcej niż 2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej i 1 linii chemioterapii paliatywnej);**
- sacytuzumabem gowitekenu w monoterapii **w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego potrójnie ujemnego raka piersi; wymagane są wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołoperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna linia systemowego leczenia paliatywnego).**

Ponadto, w programie finansuje się leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. W programie lekowym istnieje jednorazowa możliwość zastosowania immunoterapii.

Kryteria kwalifikacji przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi

1. Wiek powyżej 18 roku życia;
2. Potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.
 - a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)
 - lub
 - b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
3. Udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
4. Udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
5. Udokumentowana obecność mutacji genu PIK3CA – tylko w przypadku alpelisybu;
6. Udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie *BRCA1* lub w *BRCA2* (dziedzicznej) – tylko w przypadku talazoparybu;
7. Obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg. kryteriów RECIST 1.1;
8. Stan:
 - a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):
 - stan po obustronnym usunięciu jajników,
 - brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn),

Kategorie dostępności substancji czynnych refundowanych w leczeniu raka piersi

- brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH,
 - b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego. W takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH); Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6;
 - 9.** Kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):
 - a) stan po obustronnym usunięciu jajników,
 - b) brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn),
 - c) brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH,lub mężczyźni; Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania alpelisybu;
 - 10.** Sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
 - 11.** Nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
 - 12.** W przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z inhibitorem aromatazy brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii u chorych w sytuacji – udokumentowanego wcześniej rzeczywistego zagrożenia niewydolności narządów mięszowych w następstwie masywnych przerzutów);
dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające:
 - a) inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcyalbo
 - b) leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6;
 - 13.** W przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem:
 - a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi - dotyczy jedynie rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantemlub
 - b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazylub
 - c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu.Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6;
 - 14.** Wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią;
 - 15.** Nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;
 - 16.** Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia);
- W przypadku współistnienia u pacjenta innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.
Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Dodatkowo dla pacjentów, którzy rozpoczęli monoterapię fulwestrantem w 1 linii leczenia hormonalnego przed 01.09.2020 r., w przypadku progresji choroby, możliwe będzie zastosowanie terapii palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy.

Kryteria kwalifikacji przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi

- 1.** wiek 18 lat i powyżej;
- 2.** potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.
 - a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)
 - lub
 - b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
- 3.** histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi;
- 4.** udokumentowany brak ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;

Kategorie dostępności substancji czynnych refundowanych w leczeniu raka piersi	
	<p>5. udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));</p> <p>6. udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (dziedzicznej) – tylko w przypadku talazoparybu;</p> <p>7. udokumentowana potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczona zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu</p> <p>8. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;</p> <p>9. sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>10. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>11. nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;</p> <p>12. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;</p> <p>13. nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>14. w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
<p>Kryteria włączenia do leczenia trastuzumabem derukstekanem w populacji pacjentek z rakiem HER2-dodatnim</p>	<p>Trastuzumab derukstekan w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii leczenia stosowanej z powodu nieoperacyjnego lub zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi po zastosowaniu co najmniej jednej linii terapii anty-HER2:</p> <p>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi: <ol style="list-style-type: none"> 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); 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+ w badaniu ISH); 3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 4) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 5) wartość LVEF co najmniej 50%; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 8) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, z wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca; ISH – hybrydyzacja in situ; IHC – badanie immunohistochemiczne.

Trastuzumab derukstekan jest aktualnie refundowany w Polsce we wskazaniu obejmujących pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim (HER2+); w obowiązującym programie lekowym B.9.FM. dedykowanym leczeniu raka piersi subpopulacja pacjentów z rakiem o niskiej ekspresji HER2 nie jest wyodrębniona, a chorzy leczeni są w praktyce jak osoby z rakiem bez ekspresji HER2 (potrójnie receptorowo ujemnym).

Wnioskowane wskazanie dla trastuzumabu derukstekanu nie jest aktualnie refundowane w Polsce.

Należy zaznaczyć, że program leczenia raka piersi funkcjonujący w Polsce, między styczniem 2014 a grudniem 2022 roku przeszedł kilka istotnych zmian polegających w głównej mierze na włączaniu kolejnych substancji czynnych [61].

Wykorzystanie poszczególnych opcji terapeutycznych w leczeniu raka piersi w Polsce przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Leczenie pacjentów z rakiem piersi w Polsce – wykorzystanie poszczególnych kategorii opcji terapeutycznych w Polsce w latach 2018-2022 [61].

	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
Liczba chorych z rozpoznaniem C50	207 004	216 437	209 282	214 739	229 702
Program lekowy	7 351	8 089	10 235	12 041	13 621
	3,55%	3,74%	4,89%	5,61%	5,93%
Chemioterapia	23 164	24 349	24 615	29 703	39 153
	11,19%	11,25%	11,76%	13,83%	17,05%
Program lekowy+ Chemioterapia*	25 545	26 932	27 750	32 971	43 684
	12,34%	12,44%	13,26%	15,35%	19,02%

*odsetki w wierszu „PL+CTH” odnoszą się do populacji diagnozowanej w danym roku sprawozdawczym.

2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z RAKIEM PIERSI

Pomimo znacznej poprawy efektywności klinicznej terapii raka piersi w ostatniej dekadzie, wciąż istnieją niezaspokojone potrzeby pacjentów w tym obszarze. Rokowania dotyczące przeżycia u pacjentów z rakiem HER2-ujemnym, a zwłaszcza potrójnie receptorowo ujemnym (TNBC), **obejmującym w rzeczywistości także raka o niskiej ekspresji HER2, pozostają niekorzystne, co wskazuje na potrzebę leczenia celowanego w przypadku tej grupy pacjentów.**

U pacjentów z rakiem piersi HR+ i HER2-leczenie hormonalne, często inhibitorem aromatazy, w połączeniu z inhibitorem cyklozależnych kinaz 4 i 6 (CDK4/6) jest podstawą leczenia pierwszej linii w przypadku zaawansowanej choroby. Wykazano, że takie leczenie znacznie poprawia przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i całkowite przeżycie w porównaniu z samą terapią inhibitorami aromatazy [161]. Niemniej jednak skojarzenie terapii hormonalnej i inhibitorów CDK4/6 jest skuteczne średnio przez około 2 lata, po czym często pojawia się oporność **oraz progresja choroby, a leczenie tych pacjentów pozostaje wyzwaniem klinicznym.** Mediana PFS w wyniku zastosowania chemioterapii cytotoksycznej lub innych opcji leczenia jest krótka, i nie przekracza zazwyczaj kilku miesięcy:

- wśród pacjentów otrzymujących placebo-fulwestrant, z których 69% otrzymywało wcześniej inhibitor CDK4/6 z powodu zaawansowanego raka piersi, mediana czasu PFS wyniosła 3,6 miesiąca; w grupie kontrolnej badania EMERALD, w którym wszyscy pacjenci musieli wcześniej otrzymywać inhibitor CDK4/6, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w przypadku terapii hormonalnej wyniosła zaledwie 1,9 miesiąca [161];
- dane z rzeczywistej praktyki klinicznej sugerują, że PFS wynosi zaledwie 4 miesiące w przypadku terapii systemowych stosowanych po inhibitorach CDK4/6 i chemioterapii w kontekście choroby przerzutowej [116], [162].
- kilka ostatnich badań wykazało, że terapia fulwestrantem po progresji po zastosowaniu inhibitorów CDK4/6 pozwala na osiągnięcie PFS wynoszącego 2–3 miesiące [163].

Zatem możliwości leczenia pacjentów z opornością na inhibitory CDK4/6 są nadal ograniczone i pełne kontrowersji; nie ma jasnej i systematycznej strategii leczenia [164].

Z kolei w przypadku pacjentów z przerzutowym TNBC postępy w rozwoju nowych terapii są jeszcze mniejsze, szczególnie u osób bez patogennych mutacji BRCA lub nowotworów bez ekspresji PD-L1, ponieważ nie opracowano jeszcze żadnego leku celowanego dla tych chorych. Pacjenci z TNBC są leczeni zupełnie inaczej niż pacjenci z dodatnim wynikiem HR/HER2-ujemnym: bez terapii celowanej dedykowanej jedynie wąskiej grupie pacjentów, główną metodą leczenia TNBC pozostaje chemioterapia, obejmująca antracykliny, gemcytabinę, taksany, pochodne platyny [116].

wskazaniu przerzutowym lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia;

- raka żołądka:
 - w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Ponadto 14 września 2023 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przyjął pozytywną opinię rekomendując zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Enhertu, poprzez dodanie nowego wskazania [26], obejmującego leczenie w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC), z aktywującą mutacją HER2 (ERBB2) i którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego po chemioterapii opartej na związkach platyny z immunoterapią lub bez niej.

W analogicznych wskazaniach, tj., obejmujących leczenie pacjentów z rakiem piersi, żołądka czy niedrobnokomórkowego raka płuca, trastuzumab derukstekan (Enhertu®) został zarejestrowany przez amerykańską agencję *Food and Drug Administration* (FDA) [27].

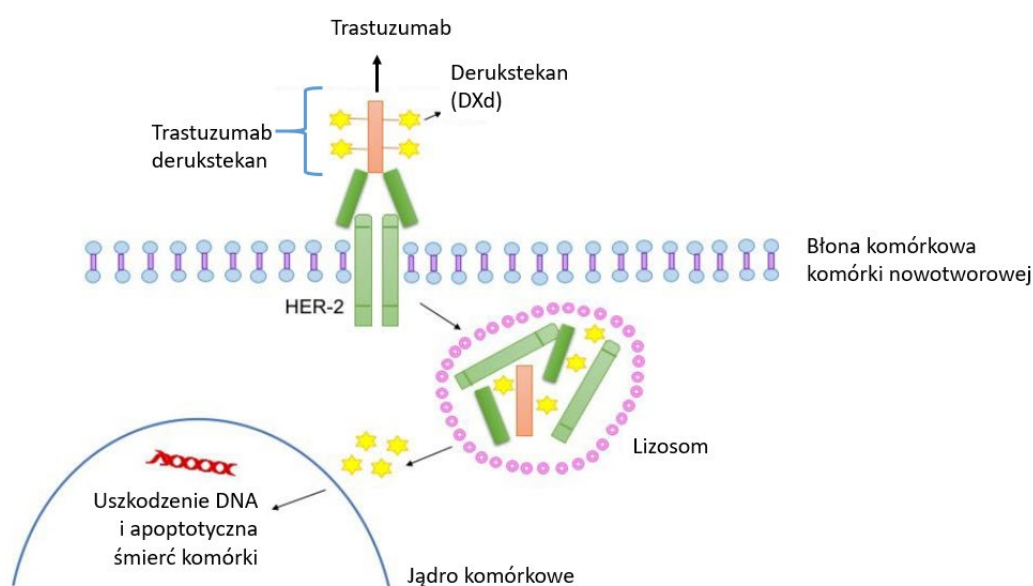
Trastuzumab derukstekan jest aktualnie refundowany w Polsce w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nie jest natomiast refundowany we wnioskowanym wskazaniu jak i w leczeniu zaawansowanego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego [25].

3.2. MECHANIZM DZIAŁANIA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

Trastuzumab derukstekan jest koniugatem leku z przeciwciałem (ang. *antibody–drug conjugate*; ADC) ukierunkowanym na HER2, odkrytym przez Daiichi Sankyo Company, Ltd. (Tokio, Japonia) i opracowany wspólnie przez Daiichi Sankyo Company, Ltd. we współpracy z AstraZeneca (Cambridge, UK) [112]. Przeciwciało stanowiące składnik leku jest humanizowaną immunoglobuliną IgG1 anty-HER2 przyłączoną do derukstekanu (DXd), inhibitora topoizomerazy I, związaną przez rozszczepialny łącznik oparty na tetrapeptydzie. Koniugat przeciwciała z lekiem jest stabilny w osoczu. Funkcją części przeciwciała jest wiązanie się z HER2 ulegającym ekspresji na powierzchni niektórych komórek nowotworowych. Po związaniu kompleks trastuzumab derukstekan ulega internalizacji i rozszczepieniu wewnątrzkomórkowego łącznika przez enzymy lizosomalne, które ulegają regulacji w górę w komórkach nowotworowych. Po uwolnieniu, DXd po przejściu przez błonę komórkową, powoduje uszkodzenie DNA i apoptotyczną śmierć komórki. DXd, pochodna eksatekanu, jest około 10 razy silniejsza niż SN-38 - aktywny metabolit irynotekanu [2]. DXd jest wysoce przepuszczalny przez błonę, co umożliwia

eliminację zarówno docelowych komórek nowotworowych, jak i otaczających je komórek nowotworowych, niezależnie od poziomu ich ekspresji HER2 [112].

Badania *in vitro* wskazują, że ta część trastuzumabu derukstekanu, którą stanowi przeciwciało, i która ma taką samą sekwencję aminokwasów jak trastuzumab, również wiąże się z receptorem FcγRIIIa i dopełniaczem C1q. Przeciwciało pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2. Ponadto przeciwciało hamuje sygnalizację poprzez szlak kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3 K) w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2 [2].



Rysunek 6. Mechanizm działania trastuzumabu derukstekanu: po związaniu się z HER2 na komórkach nowotworowych, trastuzumab derukstekan ulega internalizacji i wewnątrzkomórkowemu rozszczepieniu łącznika przez enzymy lizosomalne. Po uwolnieniu, derukstekan (DXd) po przejściu przez błonę komórkową, powoduje uszkodzenie DNA i apoptotyczną śmierć komórki. Grafika pochodząca z referencji [112].

3.3. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU U CHORYCH Z RAKIEM PIERSI Z NISKĄ EKSPRESJĄ HER2

Wczesne etapy badań

Obiecujące rezultaty oraz korzyści kliniczne ze stosowania trastuzumabu derukstekanu były obserwowane już w badaniu I fazy DS8201-A-J101 (NCT02564900) [112], [113], [114], [115] przeprowadzonym u chorych z nowotworami litymi opornymi na wcześniejsze standardowe leczenie, z ekspresją HER2 (rakiem żołądka, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, rakiem piersi), w tym z rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Celem badania była ocena profilu bezpieczeństwa, toksyczności zależnej od dawki, maksymalnej tolerowanej dawki, jak i ocena właściwości farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych leku. Na podstawie wyników fazy zwiększania dawki nie osiągnięto maksymalnej dawki tolerowanej, a zalecane dawkowanie w badaniach wyższych faz ustalono na 5,4 lub 6,4 mg/kg. W tej małej, intensywnie leczonej populacji pacjentów wykazano działanie przeciwnowotworowe trastuzumabu derukstekanu, w postaci relatywnie wysokiego odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie i wydłużenia mediany czasu do progresji choroby [112], [114], [115]. Obiecujące wyniki uzyskano również w subpopulacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, którzy byli wcześniej intensywnie leczeni (mediana wcześniejszych terapii wynosząca 7,5). Częstość występowania potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 37% [95% CI: 24,3%; 51,3%], a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie 10,4 miesiąca [95% CI: 8,8; niemożliwa do szacowania] [114].

Obserwacje te stanowiły podstawę do przeprowadzenia serii badań randomizowanych II i III fazy, dedykowanych ocenie efektywności klinicznej trastuzumabu derukstekanu w populacjach pacjentów z różnymi nowotworami, w tym badania o akronimie DESTINY-Breast04 (NCT03734029), stanowiącego podstawę rejestracji trastuzumabu derukstekanu we wnioskowanej populacji pacjentów z rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 [2], [112], [116].

Badanie o akronimie DESTINY-Breast04

W ramach otwartego, randomizowanego badania klinicznego DESTINY-Breast04 (NCT03734029) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu derukstekanu (5,4 mg/kg, dożylnie, co 3 tygodnie) w porównaniu z chemioterapią zgodną z wyborem lekarza (erybuliną, kapecytabiną, gemcytabiną, nab-paklitakselem lub paklitakeselem), w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (niezależnie od statusu receptorów hormonalnych). Niską ekspresję HER2 definiowano jako wynik IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-. Wymagane było ponadto wcześniejsze otrzymanie przez pacjentów leczenia przeciwnowotworowego (chemoterapii we wskazaniu przerzutowym lub wystąpienie nawrotu choroby w trakcie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia). Pacjenci z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+)

musieli otrzymać co najmniej jedną terapię hormonalną i nie kwalifikować się do kolejnej terapii hormonalnej podczas randomizacji [2], [116].

Ogółem randomizacji poddano 557 pacjentów, w tym 373 do grupy badanej, leczonej trastuzumabem derukstekanem i 184 do grupy kontrolnej, stosującej chemioterapię z wyboru lekarza. Leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [2], [116].

Charakterystykę włączonej populacji do badania DESTINY-Breast04 pod względem kluczowych danych wyjściowych pacjentów związanych z cechami nowotworu i przebiegiem leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Kluczowe dane wyjściowe pacjentów z badania DESTINY-Breast04, związane z cechami nowotworu i przebiegiem leczenia [2], [116].

Cecha	Wszyscy pacjenci poddani randomizacji, n (%) [chyba, że zaznaczono inaczej]
Pacjenci z statusem IHC 1+	57,6%
Pacjenci z statusem IHC 2+/ISH-	42,4%
Pacjenci z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+)	88,7%
Pacjenci bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-)	11,3%
Pacjenci stosujący wcześniej antracykliny w leczeniu neo(adjuwantowym)	46,3%
Pacjenci stosujący wcześniej antracykliny we wskazaniu miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym	19,4%
Mediana (zakres) liczby wcześniej stosowanych linii ogólnoustrojowego leczenia przerzutów	3 (zakres: 1-9)
Mediana wcześniejszych linii terapii hormonalnych wśród pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych	2 (zakres: 0 do 9)

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu DESTINY-Breast04 było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*; PFS).

Wyniki badania DESTINY-Breast04 wskazują, że stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z chemioterapią z wyboru lekarza wiązało się z:

- istotnie statystycznie i klinicznie dłuższą medianą przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w zaślepionej, niezależnej, centralnej ocenie (BICR) zarówno w populacji ogólnej pacjentów (redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu o 50%), jak i w subpopulacji z ekspresją receptorów hormonalnych (redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu o 49%);

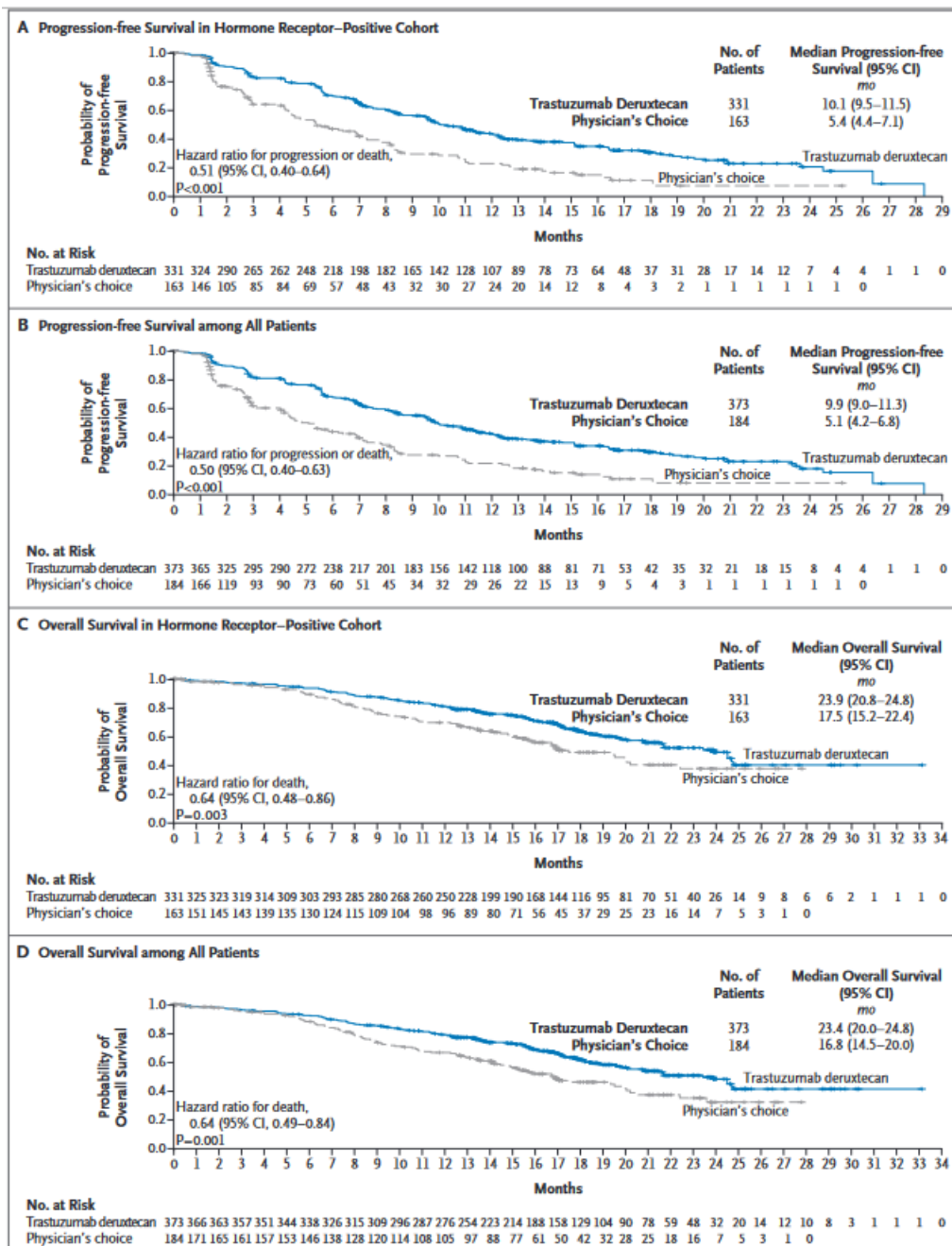
- istotnie statystycznie i klinicznie dłuższą medianą przeżycia całkowitego zarówno w populacji ogólnej pacjentów (redukcja ryzyka zgonu o 36%), jak i w subpopulacji z ekspresją receptorów hormonalnych (redukcja ryzyka zgonu o 36%);
- wyższym (ponad trzykrotnie) odsetkiem pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie, zarówno w populacji ogólnej pacjentów (52,3% vs 16,3%), jak i w subpopulacji z ekspresją receptorów hormonalnych (52,6% vs 16,3%);
- dłuższym czasem trwania odpowiedzi na leczenie zarówno w populacji ogólnej pacjentów (10,7 miesiąca vs 6,8 miesiąca), jak i w subpopulacji z ekspresją receptorów hormonalnych (10,7 miesiąca vs 6,8 miesiąca).

Tabela 26. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z chemioterapią z wyboru lekarza (CTH), w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 [2], [116].

Parametr	Subpopulacja z dodatnim statusem receptorów hormonalnych		Populacja ogólna (wszyscy pacjenci, niezależnie od statusu receptorów hormonalnych)	
	Trastuzumab derukstekan, N=331	CTH, N=163	Trastuzumab derukstekan, N=373	CTH, N=184
Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie BICR				
Mediana, [95% CI] (miesiące)	10,1 [9,5; 11,5]	5,4 [4,4; 7,1]	9,9 [9; 11,3]	5,1 [4,2; 6,8]
HR [95% CI], wartość p	0,51 [0,40; 0,64], p<0001		0,50 [0,40; 0,63], p<0001	
Przeżycie całkowite				
Mediana, [95% CI] (miesiące)	23,9 [20,8; 24,8]	17,5 [15,2; 22,4]	23,4 [20; 24,8]	16,8 [14,5; 20]
HR [95% CI], wartość p	0,64 [0,48; 0,86], p=0028		0,64 [0,49; 0,84], p=001	
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi w ocenie BICR				
n (%) [95% CI]	175 (52,6%) [47; 58]	27 (16,3%) [11; 22,8]	195 (52,3%) [47,1; 57,4]	30 *16,3%) [11,3; 22,5]
Czas trwania odpowiedzi w ocenie BICR				
Mediana, [95% CI] (miesiące)	10,7 [8,5; 13,7]	6,8 [6,5; 9,9]	10,7 [8,5; 13,2]	6,8 [6; 9,9]

BICR – zaślepienia, niezależna, centralna, ocena.

Odnotowane korzyści kliniczne z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby jak i przeżycia całkowitego były obserwowane wśród pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanu we wszystkich subpopulacjach pacjentów, wyodrębnianych ze względu na ekspresję receptorów hormonalnych, wcześniejszą liczbę chemioterapii czy stopień ekspresji HER2 [2], [116].



Rysunek 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (A i B) i przeżycia całkowitego (C i D) w subpopulacji pacjentów z rakiem piersi leczonych trastuzumabem derukstekanu i chemioterapią z wyboru lekarza z dodatnim statusem receptorów hormonalnych (A i C) i wśród wszystkich pacjentów (B i D) z badania DESTINY-Breast04 [116].

W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby (Rysunek 7) wyraźna i trwała separacja krzywych Kaplana-Meiera dla trastuzumabu derukstekanu i chemioterapii wybranej przez lekarza była obserwowana już od drugiego miesiąca terapii. W przypadku przeżycia całkowitego widoczna separacja krzywych Kaplana-Meiera dla porównywanych opcji terapeutycznych widoczna była od około 5 miesiąca terapii.

Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem utrzymywali ogólny dobry stan zdrowia (GHS)/ jakość życia (QOL) dłużej niż pacjenci stosujący chemioterapię wybraną przez lekarza, mierzoną we wszystkich określonych wcześniej podskalach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer QOL*). Mediana czasu do definitywnego pogorszenia (ang. *time to definitive deterioration*; TDD) jakości życia określanej w wizualnej skali analogowej w kwestionariuszu EQ-5D-5L (ang. *EuroQol 5-dimension, 5-level*) była istotnie dłuższa w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem i wynosiła 8,8 miesiąca w porównaniu z 4,7 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=0,70 95 % CI: 0,54; 0,91) [117].

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że zdarzenia stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 52,6% pacjentów, którzy otrzymali trastuzumab derukstekan i u 67,4% pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię wybraną przez lekarza. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna obu ramionach - 27,8% w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem i 25% w grupie kontrolnej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z przerwaniem leczenia wyniosła 16,2% w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem i 8,1% w grupie stosującej chemioterapię wybraną przez lekarza. Śródmięszową chorobę płuc lub zapalenie płuc związane z zastosowanym leczeniem odnotowano u 12,1% pacjentów otrzymujących trastuzumab derukstekan; u 0,8% wystąpiły zdarzenia niepożądane 5 stopnia nasilenia (zakończone zgonem) [116].

Podsumowując, akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz wysoka skuteczność kliniczna wykazana w badaniu DESTINY-Breast04 stanowiły podstawę zarejestrowania trastuzumabu derukstekanu w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (produkt leczniczy Enhertu®) przez agencje EMA i FDA, do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej chemoterapię we wskazaniu przerzutowym lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia.

3.4. DOSTĘP DO LECZENIA TRASTUZUMABEM DERUKSTEKANEM W KONTEKŚCIE NIEZASPOKOJONYCH POTRZEB MEDYCZNYCH PACJENTÓW Z RAKIEM PIERSI

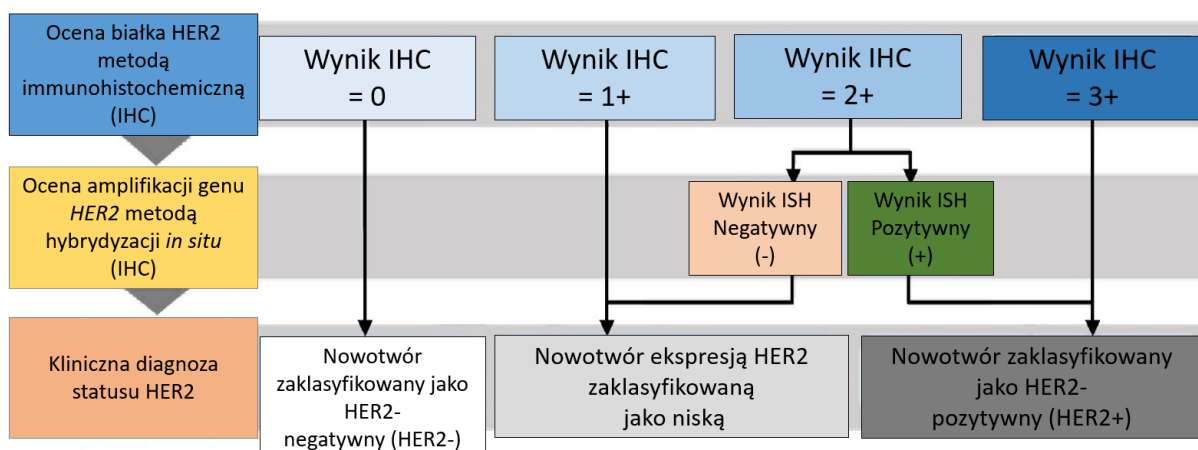
Rak miejscowo zaawansowany lub przerzutowy (rozsiały) jest schorzeniem o charakterze przewlekłym, które znacznie wpływa na życie codzienne pacjentów. Z uwagi na brak możliwości całkowitego wyleczenia choroby, celem terapii jest wydłużenie czasu do jej progresji i czasu przeżycia, przy zachowaniu optymalnej jakości życia [11], [4]. Pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED]

stanowią szczególną grupę chorych, ponieważ stosowanie hormonoterapii jest u nich niewskazane, a możliwości terapeutyczne są znacznie ograniczone – zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.9.FM [25], pacjenci tacy nie kwalifikują się do leczenia anty-HER2. W większości przypadków leczenie wnioskowanej populacji chorych opiera się wyłącznie na chemioterapii, która oprócz niewystarczającej skuteczności wiąże się również z licznymi działaniami niepożądanymi.

W związku z tym, wysoce niezaspokojoną potrzebą tej grupy chorych jest wdrażanie skutecznych ukierunkowanych terapii, o dobrym profilu bezpieczeństwa, niewpływających na obniżenie jakości życia.

Rozpatrując wyniki badania DESTINY-Breast04, zastosowanie terapii trastuzumabem derukstekanem może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z analizowanej populacji. Terapia wnioskowaną interwencją nie tylko istotnie wydłuża wskaźniki przeżycia, ale także zapewnia utrzymanie dobrej jakości życia, co przy akceptowalnej tolerancji leczenia, pozwala na uzyskanie satysfakcjonujących korzyści klinicznych, ale także może przełożyć się na obniżenie kosztów pośrednich, wynikających np. z tytułu niezdolności do pracy czy świadczeń pielęgnacyjnych.

Należy zaznaczyć, że wprowadzenie trastuzumabu derukstekanu do terapii będzie wymagało zmian w klasyfikacji stopnia ekspresji HER2, z uwzględnieniem subpopulacji z niską ekspresją HER2, zgodnie z proponowanymi kryteriami, przedstawionymi na poniższym schemacie.



Rysunek 8. Proponowany sposób modyfikacji klasyfikacji raków piersi, w zależności od poziomu ekspresji HER2.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) brano pod uwagę finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, a w dalszej kolejności: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [23] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [22] odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [23] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [22], w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku należy przeprowadzić porównanie wnioskowanej technologii z refundowanymi technologiami opcjonalnymi w danej populacji w danym wskazaniu [22]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii opcjonalnych z innymi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [22].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku [25], finansowane ze środków publicznych w leczeniu raka piersi [sutka] (C50) są:

- w ramach chemioterapii dostępnej dla pacjentów bezpłatnie:
 - kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, pegylowana doksorubicyna liposomalna, epirubicyna,

- etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina, fulwestrant, tamoksyfen;
- trastuzumab (dodatni stan HER2 – ekspresja białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 w badaniu FISH);
 - w ramach hormonoterapii dostępnej w aptece na receptę (lista A1), z odpłatnością dla pacjenta lub bezpłatnych do limitu w zależności od leku:
 - anastrozol, letrozol, eksemestan (inhibitory aromatazy);
 - tamoksyfen (antagonista receptora estrogenowego);
 - goserelina (analog gonadoliberyny);
 - medroksyprogesteron, megestrol (progestageny);
 - metotreksat (antymetabolit);
 - w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C-50)”, Załącznik B.9.FM, substancje dostępne dla pacjentów bezpłatnie:
 - trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna, lapatynib lub tukatynib lub trastuzumab derukstekan w leczeniu przedoperacyjnym i pooperacyjnym anty-HER2 oraz do czwartej linii leczenia anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi (rak HER2 dodatni jest definiowany jako udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH));
 - palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib, alpelisyb w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w leczeniu pacjentów z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego i HER2-ujemnym (raka HER2 ujemnego definiuje się jako udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /- / w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)));
 - talazoparyb i olaparyb, będące inhibitorami PARP, w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub w II lub III linii przerzutowego HER-2 ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6;
 - pembrolizumab w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 (rak potrójnie ujemny definiowany jako: udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$, udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /- / w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)));
 - sacytuzumab gowitekan w leczeniu II lub III linii lub IV przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego potrójnie ujemnego raka piersi w przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego (rak potrójnie

ujemny definiowany jako: udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$, udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /- / w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)) [25].

Etapy wyboru komparatora dla trastuzumabu derukstekanu opisano w poniższej tabeli.

Tabela 27. Argumenty za wykluczeniem/włączeniem poszczególnych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla trastuzumabu derukstekanu, stosowanego w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2,

Terapia	Przyczyna włączenia/wykluczenia z grona komparatorów dla trastuzumabu derukstekanu
Wnioskowana populacja dla trastuzumabu derukstekanu (kluczowe kryteria włączenia):	
[REDACTED]	
<ul style="list-style-type: none"> udokumentowana niska ekspresja receptora HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-) niezależnie od statusu receptorów hormonalnych 	
Hormonoterapia	<p>Wykluczona – ze względu na stosowanie w innej populacji chorych niż wnioskowana. Zgodnie z założeniami proponowanego programu lekowego, trastuzumab derukstekan w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych może być zastosowany tylko i wyłącznie [REDACTED]</p> <p>Przeciwwskazania do stosowania hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 mogą wynikać z nabytej odporności na takie leczenie lub z występowania przeciwwskazań związanych z np. stanem zdrowia/chorobami współistniejącymi.</p> <p>W przypadku raka bez ekspresji receptorów hormonalnych stosowanie hormonoterapii nie ma uzasadnienia klinicznego, co wyklucza tę terapię z roli komparatora.</p>
Trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna, lapatynib, tukatynib	<p>Wykluczone – ze względu na stosowanie w innej populacji chorych niż wnioskowana tj. z HER2+, definiowanej jako wynik 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+ / w badaniu ISH)</p>
Palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib lub alpelisyb	<p>Wykluczone – ze względu na stosowanie w innej populacji chorych niż wnioskowana. Inhibitory CDK4/6 refundowane w Polsce stosowane są obligatoryjnie wraz z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem, zatem lekami przeznaczonymi do leczenia nowotworów hormonozależnych, z ekspresją receptorów hormonalnych.</p> <p>W proponowanym programie lekowym trastuzumab derukstekan jest [REDACTED]</p>

Terapia	Przyczyna włączenia/wykluczenia z grona komparatorów dla trastuzumabu derukstekanu
Talazoparyb, olaparyb	<p>Wykluczone - są refundowane i rekomendowane przez wytyczne do stosowania specyficznym w populacji pacjentów z dziedzicznymi mutacjami w genie BRCA1 lub BRCA2, zatem w odmiennej populacji pacjentów niż docelowo trastuzumab derukstekan. Zastosowanie terapii ukierunkowanej na mutacje BRCA powinno poprzedzać zastosowanie innych nieukierunkowanych na te mutacje opcji w populacji pacjentów z TNBC lub z progresją podczas terapii endokrynną lub u których nie można zastosować terapii endokrynną.</p> <p>Diagnostyka w kierunku mutacji BRCA, zgodnie z wytycznymi, jest przeprowadzana z intencją podania leczenia ukierunkowanego na BRCA. Kierując pacjenta na tego typu diagnostykę, zakłada się, że w przypadku uzyskania pozytywnego wyniku na obecność mutacji BRCA, zastosowanie inhibitora PARP poprawi rokowanie.</p>
Pembrolizumab	<p>Wykluczony – jest refundowany w odmiennej populacji pacjentów (tj. na innym, wcześniejszym etapie leczenia – okołoperacyjnym oraz w I linii leczenia) tzn. w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) i kontynuacja stosowania pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu; ponadto wymagane jest aby nowotwór miał ekspresję PD-L1.</p> <p>Diagnostykę w kierunku PD-L1, zgodnie z wytycznymi, prowadzi się w celu podjęcia terapii pembrolizumabem.</p>
Chemioterapia dwulekowa (skojarzona)	<p>Wykluczone – zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej preferowane jest sekwencyjne stosowanie schematów jednolekowych (monoterapia) w porównaniu z terapią skojarzoną; chemioterapia złożona może być zastosowana u wybranych pacjentek z gwałtowną progresją choroby oraz z zajęciem narządów trzewnych [21], [36], [50], [57], [58], [59], [60], zatem w innej populacji niż wnioskowana</p>
Antracykliny	<p>Wykluczone – u chorych, które otrzymały antracykliny w ramach chemioterapii adjuwantowej można rozważyć ich ponowne zastosowanie (w ramach 1. linii leczenia stadium przerzutowego) jeżeli czas do nawrotu choroby przekracza 12 miesięcy i ustąpiły objawy polineuropatii (w przypadku stosowania taksanów) lub nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka, a w kolejnych liniach leczenia można stosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną chemioterapię niskimi dawkami cyklofosfamid i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny [21], [34].</p> <p>Zatem zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej zazwyczaj stosowane są w ramach chemioterapii okołoperacyjnej, a zatem na innym etapie leczenia niż trastuzumab derukstekan; ponadto jedną z subpopulacji w ramach wnioskowanego wskazania stanowią pacjenci [redacted] co wyklucza możliwość ponownego zastosowania antracyklin/taksanów.</p>
Nab-paklitaksel, ewerolimus, bewacyzumab, erybulina	<p>Wykluczone – ze względu na brak refundacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</p>
Karboplatyna, cisplatyna	<p>Wykluczone – zalecane w specyficznej subpopulacji, niestanowiącej przedmiotu wniosku tj. głównie u chorych z mutacją BRCA1/2, leczonych wcześniej antracyklinami i/lub taksanami (uzupełniająco lub paliatywnie) pod warunkiem, że wcześniej ich nie stosowano [6], [34], [36], [60]</p>
Chemioterapia jednolekowa (kapecytabina, winorelbina, gemcytabina, paklitaksel,)	<p>Włączone – w przypadku pacjentów z rakiem zaawansowanym/nieoperacyjnym lub przerzutowym, z ekspresją receptorów hormonalnych u których wystąpiła oporność na terapię endokrynną (lub istnieją przeciwwskazania do jej stosowania) lub w raku potrójnie ujemnym, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej standardem leczenia jest sekwencyjna ogólnoustrojowa chemioterapia jednym lekiem. Ze względu na brak wyraźnej wyższości w wytycznych praktyki klinicznej nie zaleca się żadnej specyficznej chemioterapii, ale najczęściej stosowane schematy obejmują antracykliny (doksorubicynę i doksorubicynę liposomalną), antymetabolity (kapecytabinę i gemcytabinę), inhibitory mikrotubul (winorelbina i erybulina) oraz taksany (paklitaksel, docetaksel) [21], [120], [106]-[107], [34]-[35], [57]-[56], [60], [108], [36], [50], [59]. Niemniej jednak opcje takie jak nab-paklitaksel, erybulina czy antracykliny wykluczone (por. wiersze powyżej)</p>
Sacytuzumab gowitekan	<p>Włączony – jest refundowany w Polsce w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi (II lub III lub IV linia leczenia TNBC) – w stadium uogólnionym (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); z udokumentowanym brakiem nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /- / w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)), zatem lek ten będzie</p>

Terapia	Przyczyna włączenia/wykluczenia z grona komparatorów dla trastuzumabu derukstekanu
	stanowił komparator dla trastuzumabu derukstekanu w subpopulacji pacjentów z rakiem bez ekspresji receptorów hormonalnych.

Ze względu na sposób definiowania raka piersi HER2 dodatniego (wynik 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH) oraz traktowanie w praktyce pacjentów z niską ekspresją HER2 (tj. IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-) jako pacjentów HER2-ujemnych, substancje stosowane i refundowane w ramach terapii anty-HER (tj. raka piersi HER2-dodatniego) tj. **trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna, lapatynib oraz tukatynib zostały wykluczone już na wstępie z grona potencjalnych komparatorów dla wnioskowanej interwencji.**

Z grona komparatorów dla trastuzumabu derukstekanu wykluczono ponadto hormonoterapię /inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol, eksemestan, tamoksifen, goserelinę, medroksyprogesteron, megastrol), ponieważ:

- z definicji terapie te nie mogą być stosowane w raku piersi potrójnie ujemnym;
- w populacji pacjentów z rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, wnioskowana interwencja

[Redacted text block]

Z grona komparatorów dla wnioskowanej interwencji wykluczono ponadto refundowane w ramach programu lekowego B.9.FM [25] inhibitory CDK4/6 – palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib, tukatynib i alpelisyb, ponieważ w ramach programu lekowego są one obligatoryjnie stosowane wraz z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem, zatem lekami przeznaczonymi do leczenia nowotworów hormonozależnych (z ekspresją receptorów hormonalnych). Biorąc pod uwagę, że wnioskowana interwencja

[Redacted text block]

Z grona komparatorów dla trastuzumabu derukstekanu wykluczono ponadto:

- inhibitory PARP (talazoparyb i olaparyb), ponieważ leki te są refundowane jedynie w specyficznej populacji pacjentów z mutacjami dziedzicznymi BRCA; inhibitory PARP zgodnie z wytycznymi **są opcją preferowaną i alternatywną dla chemioterapii w pierwszej do trzeciej linii leczenia** [21], [57], [58], [106], [107], [53], [54] u pacjentów z HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi (TNBC lub HR+, opornym na hormonoterapię); czynnikiem decydującym o sposobie leczenia potrójnie ujemnego raka piersi jest wynik testu na obecność mutacji BRCA 1/2 i decyzja podejmowana jest przed rozpoczęciem leczenia, w oparciu o wynik badań genetycznych;
- pembrolizumab, ponieważ jest refundowany jedynie w specyficznej populacji pacjentów z **ekspresją PD-L1**, w leczeniu okołooperacyjnym tzn. **w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu** jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu.

W ramach kolejnych linii leczenia zaawansowanego/nawrotowego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi (w tym raka TNBC – potrójnie receptorowo ujemnego lub raka z ekspresją receptorów hormonalnych, ale opornego na hormonoterapię lub u pacjentów, u których nie jest możliwe stosowanie hormonoterapii) zalecana jest chemioterapia. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [21] czy NCCN [36] decyzja o wyborze jedno lub wielolekowej chemioterapii uzależniona jest od indywidualnej sytuacji klinicznej, przy czym preferowane jest stosowanie chemioterapii jednolekowej ze względu na niższą toksyczność. Wielolekowe schematy chemioterapii stosowane są jedynie w specyficznych sytuacjach, tj. w przypadku konieczności uzyskania szybkiej remisji z uwagi na silne dolegliwości chorobowe spowodowane dużą objętością przerzutów lub gwałtowną progresją choroby. Biorąc pod uwagę, że w przypadku trastuzumabu derukstekanu, wnioskowane wskazanie dotyczące pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym/nieoperacyjnym lub przerzutowym nie zakłada tak skrajnej sytuacji klinicznej, z grona komparatorów wykluczono wielolekowe schematy chemioterapii. W związku z tym jako potencjalne komparatory dla wnioskowanej interwencji rozpatrywano schematy jednolekowe. Preferowane leki, na które wskazano w większości wytycznych praktyki klinicznej, obejmują: **antracykliny (doksorubicyna, pegylowana doksorubicyna), taksany (paklitaksel, docetaksel), antymetabolity (kapecytabinę, gemcytabinę) oraz inhibitory mikrotubul (winorelbinę, erybulinę).**

Spśród wymienionych chemioterapii jednolekowych z grona komparatorów dla trastuzumabu derukstekanu wykluczono nab-paklitaksel oraz erybulinę, ponieważ leki te nie są refundowane w Polsce. Zgodnie w Polskimi wytycznymi, u chorych, które otrzymały antracykliny w ramach chemioterapii adjuwantowej, można rozważyć ich ponowne zastosowanie (w ramach 1. linii leczenia stadium przerzutowego), jeżeli czas do nawrotu choroby **przekracza 12 miesięcy i ustąpiły objawy**

polineuropatii (w przypadku stosowania taksanów) lub nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka, a w kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną chemioterapię [21]. Zatem zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej zazwyczaj stosowane są w ramach chemioterapii okołoperacyjnej, a zatem na innym etapie leczenia niż trastuzumab derukstekan; ponadto jedną z subpopulacji w ramach wnioskowanego wskazania stanowią

co wyklucza możliwość ponownego zastosowania antracyklin/taksanów, zatem antracykliny wykluczono z grona komparatorów dla wnioskowanej interwencji. Karboplatyna i cisplatyna, zalecane w specyficznej subpopulacji, niestanowiącej przedmiotu wniosku tj. głównie u chorych z mutacją *BRCA1/2*, leczonych wcześniej antracyklinami i/lub taksanami (uzupełniająco lub paliatywnie) pod warunkiem, że wcześniej ich nie stosowano [34], [36], [60], zatem również zostały wykluczone z grona komparatorów.

Zatem spośród wymienionych opcji chemioterapii, za odpowiednie komparatory dla trastuzumabu derukstekanu uznano chemioterapię jednolekową w postaci: kapecytabiny, winorelbiny, gemcytabiny, paklitakselu lub docetakselu.

Zgodnie z wytycznymi ASCO [57], [58], [53], [54], wybór oraz kolejność podawania cytostatyków zależy od decyzji lekarza prowadzącego, jak i preferencji chorych, ponieważ nie wykazano wyższości żadnego z leków cytotoksycznych względem pozostałych oraz żadne markery prognostyczne dla odpowiedzi na leczenie nie są ogólnie akceptowane. Wytyczne NCCN i PTOK również nie wskazują, która z opcji jest lepsza, zatem można wnioskować o porównywalnej skuteczności ww. leków i określić je ogólnym mianem standardowej chemioterapii jednolekowej [21], [36].

Ponadto w Polsce w ramach programu lekowego B.9.FM w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi (II lub III lub IV linia leczenia TNBC) jest refundowany sacytuzumab gowitekan – w stadium uogólnionym (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowanym, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); z udokumentowanym brakiem nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /- / w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)), zatem lek ten będzie stanowił komparator dla trastuzumabu derukstekanu w subpopulacji pacjentów z rakiem bez ekspresji receptorów hormonalnych.

Podsumowując, po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, opcji refundowanych i stosowanych we wnioskowanych wskazaniach, **odpowiednie komparatory do porównania efektów klinicznych trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu®) z nieoperacyjnym**

lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2,

stanowią:

- **w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) wybrano standardową chemioterapię jednolekową (tj. stosowanie kapecytabiny, winorelbiny, gemcytabiny lub paklitakselu);**
- **w subpopulacji pacjentów bez ekspresji receptorów hormonalnych:**
 - **jako główny komparator wybrano zastosowanie sacytuzumabu gowitekanu;**
 - **jako dodatkowy komparator wybrano standardową chemioterapię jednolekową (tj. stosowanie kapecytabiny, winorelbiny, gemcytabiny lub paklitakselu).**

Zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia zaawansowanego/nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi, punktami końcowymi istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- skuteczność kliniczna mierzona jako:
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS);
 - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS);
 - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*; ORR);
 - odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1;
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie;
 - czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
- jakość życia warunkowana stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HRQoL) czy ocena nasilenia zmęczenia w skali FACIT (ang. *functional assessment of chronic illness therapy-fatigue*);
- profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - zdarzeń/działań niepożądanych ogółem;
 - poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych;
 - ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń/działań niepożądanych;
 - zdarzeń/działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia;
 - trwałego przerwania leczenia/rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych;
 - zmiany sposobu dawkowania leków z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych;
 - zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

Zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w sprawie finansowania ze środków publicznych interwencji wnioskowanej – trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDAKTOWANE]

W poniższej tabeli przedstawiono również stanowiska i rekomendacje odnalezione na stronie internetowej AOTMiT i dotyczące zastosowania komparatora - sacytuzumabu gowitekanu we wnioskowanym wskazaniu, w subpopulacji pacjentów bez ekspresji receptorów hormonalnych.

W przypadku drugiego komparatora, chemioterapii jednolekowej, odstąpiono od poszukiwania rekomendacji/stanowisk, ponieważ leki wchodzące w jej skład są od wielu lat refundowane w szerokim zakresie wskazań w katalogu chemioterapii, obejmującym również leczenie raka piersi, niezależnie od statusu ekspresji HER2.

Tabela 28. Oceniana interwencja wnioskowana (trastuzumab derukstekan) oraz komparatory w leczeniu raka piersi, w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT (wrzesień 2023).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja/ Opinia Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Trastuzumab derukstekan (Enhertu®) - interwencja wnioskowana (w leczeniu raka piersi)	Wnioskowana interwencja jak dotychczas nie stanowiła przedmiotu oceny AOTMiT we wskazaniu obejmującym leczenie pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 [129]. Zidentyfikowane na stronie Agencji oceny dotyczyły zastosowania trastuzumabu derukstekanu jedynie w leczeniu pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim rakiem [tj. wysoką ekspresją HER2] [130], [131].		
Sacytuzumab gowitekan - komparator	-	-	Pozytywna decyzja odnośnie zakwalifikowania do grona technologii o wysokim poziomie innowacyjności [132] Prezes AOTMiT, w oparciu o raport sporządzony przez AOTMiT umieścił sacytuzumab gowitekan na liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności, we wskazaniu: nieresekcyjny lub przerzutowy potrójnie ujemny rak piersi, w

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja/ Opinia Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
			monoterapii, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie

Wnioskowana interwencja, tj. trastuzumab derukstekan, nie stanowił jak dotychczas przedmiotu oceny AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu [129].

Komparator, tj. sacytuzumab gowitekan w 2022 roku uzyskał pozytywną decyzję Prezesa AOTMiT odnośnie zakwalifikowania do grona technologii o wysokim poziomie innowacyjności, w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego potrójnie ujemnego rak piersi, w monoterapii, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie [132].

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI FINANSOWYCH ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych, takich jak:

- australijska agencja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC);
- kanadyjska *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH);
- brytyjska *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE);
- szkocka *Scottish Medicines Consortium* (SMC);
- walijska *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG);
- irlandzka *National Centre for Pharmaco-economics* (NCPE);
- francuska *Haute Autorité de Santé* (HAS);
- niemiecka *Gemeinsame Bundesausschuss* (G-Ba);

pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej – trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED]

Identyfikację rekomendacji finansowych przeprowadzono także dla komparatora dla wnioskowanej interwencji – sacytuzumabu gowitekanu, w subpopulacji pacjentów bez ekspresji receptorów hormonalnych. W przypadku drugiego komparatora, chemioterapii jednolekowej, odstąpiono od poszukiwania rekomendacji, ponieważ leki wchodzące w jej skład są od wielu lat stosowane w szerokim zakresie wskazań obejmującym również leczenie raka piersi, niezależnie od statusu ekspresji HER2.

Tabela 29. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (wrzesień 2023).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Trastuzumab derukstekan - interwencja wnioskowana	Brak rekomendacji [133] <i>Dotychczas nie oceniano zastosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu pacjentów z rakiem piersi, z niską ekspresją HER2</i>	-
	Sacytuzumab gowitekan - komparator	Początkowa negatywna rekomendacja [134] Agencja wstępnie nie zarekomendowała finansowania sacytuzumabu gowitekanu w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym co najmniej jedną wcześniejszą terapię z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami, z uwagi na zastrzeżenia odnośnie wysokości kosztów terapii.	Listopad 2021
		Pozytywna rekomendacja [135] Po uzupełnieniu dokumentacji z listopada 2021 roku, Agencja pozytywnie zarekomendowała finansowanie sacytuzumabu gowitekanu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi. Kryteria kwalifikacji do leczenia obejmują ponadto: - progresję choroby po co najmniej dwóch terapiach systemowych, w tym co najmniej jednej z powodu miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby, i - chorobą nieoperacyjną i - stan sprawności pacjenta w skali ECOG wynoszący 1 lub 0 i - terapia musi być jedyną subsydiowaną przez PBS (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>) metodą leczenia.	Marzec 2022
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Trastuzumab derukstekan - interwencja wnioskowana	Pozytywna rekomendacja [136] CADTH zarekomendowała pozytywnie refundację leku Enhertu® (trastuzumabu derukstekanu) ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię z powodu choroby przerzutowej lub wystąpił nawrót nowotworu po operacji w ciągu 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii uzupełniającej. Pacjenci z ekspresją receptora hormonalnego (HR), powinni wcześniej zastosować co najmniej 1 terapię hormonalną i nie kwalifikować się do dalszego leczenia endokrynnego. Pacjenci powinni być w dobrym stanie sprawności określonym przez specjalistę. Do leczenia nie kwalifikują się chorzy, u których nowotwór rozprzestrzenił się do mózgu lub rdzenia kręgowego, u których występuje objawowy ucisk rdzenia kręgowego lub pacjenci ze śródmiąższową chorobą płuc lub zapaleniem płuc.	Lipiec 2023
	Sacytuzumab gowitekan - komparator	Pozytywna rekomendacja [137] Agencja zarekomendowała pozytywnie refundację sacytuzumabu gowitekanu (Trodelvy®), w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej terapii, w tym co najmniej jedną z powodu choroby z przerzutami.	Luty 2022

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		<p>Ocena w toku [138]</p> <p>Agencja prowadzi aktualnie ocenę skuteczności klinicznej i kosztowej sacytuzumabu gowitekanu w leczeniu dorosłych pacjentek z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemnym (IHC=0, IHC=1+ lub IHC 2+/ISH-), u których zastosowano terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe terapie ogólnoustrojowe w leczeniu przerzutów.</p>	Oczekiwana data publikacji: styczeń 2024
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Trastuzumab derukstekan - interwencja wnioskowana	<p>Ocena w toku [139]</p> <p>Agencja prowadzi aktualnie ocenę skuteczności klinicznej i kosztowej trastuzumabu derukstekanu w leczeniu przerzutowego lub nieresekcyjnego raka piersi z niską ekspresją HER2, po chemioterapii</p>	Oczekiwana data publikacji: listopad 2023
	Sacytuzumab gowitekan - komparator	<p>Pozytywna rekomendacja [140]</p> <p>Agencja pozytywnie zarekomendowała refundację sacytuzumabu gowitekanu, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako opcji leczenia nieresekcyjnego, potrójnie receptorowo ujemnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych po 2 lub więcej terapiach systemowych, w tym co najmniej 1 z powodu choroby zaawansowanej. Warunkiem refundacji jest dostarczenie leku przez firmę zgodnie z umową handlową</p>	Sierpień 2022
		<p>Ocena w toku [141]</p> <p>Sugerowany cel oceny: Ocena efektywności klinicznej i kosztowej sacytuzumabu gowitekanu objętego pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w leczeniu przerzutowego raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym, HER2-ujemnym, po 2 lub więcej terapiach.</p>	Oczekiwana data publikacji: brak danych
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Trastuzumab derukstekan - interwencja wnioskowana	<p>Ocena w toku [142]</p> <p>Agencja prowadzi aktualnie ocenę skuteczności klinicznej i kosztowej leku Enhertu® (trastuzumabu derukstekanu) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię z powodu przerzutów lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej.</p>	Oczekiwana data publikacji: listopad/grudzień 2023
	Sacytuzumab gowitekan - komparator	<p>Pozytywna rekomendacja [143]</p> <p>Agencja zarekomendowała finansowanie sacytuzumabu gowitekanu (Trodelvy®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii terapii systemowych, z których co najmniej jedna była stosowana z powodu nieoperacyjnej choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami.</p>	Luty 2022
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Trastuzumab derukstekan - interwencja wnioskowana	<p>Brak rekomendacji [144]</p> <p><i>Dotychczas nie oceniano zastosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu pacjentów z rakiem piersi, z niską ekspresją HER2</i></p>	-
	Sacytuzumab gowitekan - komparator	<p>Brak rekomendacji [143]</p> <p>Agencja odstąpiła od własnej oceny sacytuzumabu gowitekanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii terapii systemowych, z których co najmniej jedna była stosowana z powodu nieoperacyjnej choroby miejscowo</p>	Sierpień 2021

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		zaawansowanej lub z przerzutami, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [140]	
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	Trastuzumab derukstekan - interwencja wnioskowana	<p>Ocena w toku [146]</p> <p>Po wstępnej, szybkiej ocenie, agencja zaleciła złożenie pełnego raportu HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z obecnym standardem leczenia. Po złożeniu wniosku refundacyjnego we wrześniu 2023 roku, agencja prowadzi aktualnie pełną ocenę skuteczności klinicznej i kosztowej leku Enhertu® (trastuzumabu derukstekanu) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię z powodu przerzutów lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej.</p>	Spodziewana data publikacji: brak danych.
	Sacytuzumab gowitekan - komparator	<p>Warunkowa rekomendacja [147]</p> <p>NCPE zaleca rozważenie możliwości refundacji sacytuzumabu gowitekanu (Trodelvy®), jeśli będzie można poprawić opłacalność w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Rozpatrywana populacja obejmowała leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej terapii systemowych, w tym co najmniej jedną z powodu zaawansowanej choroby</p>	Marzec 2023
Haute Autorité de Santé (HAS)	Trastuzumab derukstekan - interwencja wnioskowana	<p>Pozytywna rekomendacja [148]</p> <p>Agencja wydała pozytywną rekomendację odnośnie wczesnego dostępu do produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumabu derukstekanu) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na raka piersi o niskim poziomie ekspresji HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-) nieresekcyjnego lub z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej jedną linię chemioterapii w stadium przerzutowym lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej. Populacja obejmuje także pacjentów z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów hormonalnych, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię hormonalną i nie kwalifikują się do nowej linii terapii hormonalnej. Komisja zaleca okres wydawania zezwolenia na wcześniejszy dostęp przez 12 miesięcy.</p>	Październik 2022
		<p>Pozytywna rekomendacja [149]</p> <p>Agencja zarekomendowała pozytywnie refundację Enhertu® (trastuzumabu derukstekanu) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2, którzy byli wcześniej leczeni i otrzymali chemioterapię z powodu choroby przerzutowej lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie chemioterapii uzupełniającej lub w ciągu sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia chemioterapią uzupełniającej.</p>	Maj 2023

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	Sacytuzumab gowitekan - komparator	<p>Pozytywna rekomendacja [150] Agencja wydała pozytywną rekomendację odnośnie wczesnego dostępu do produktu leczniczego Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan, 180 mg) stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub z przerzutowym, potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi, po przebytych 2 lub więcej systemowych liniach leczenia, w tym co najmniej jednej z powodu choroby zaawansowanej.</p> <p>Komisja zaleca okres wydawania zezwolenia na wcześniejszy dostęp przez 12 miesięcy.</p>	Wrzesień 2021
<p>Pozytywna rekomendacja - odnowienie [152] Agencja wydała pozytywną rekomendację odnośnie wczesnego dostępu do produktu leczniczego Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan, zmiana dotyczyła wykreślenia prezentacji 180 mg i zastąpienia ją prezentacją leku 200 mg) stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub z przerzutowym, potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi, po przebytych 2 lub więcej systemowych liniach leczenia, w tym co najmniej jednej z powodu choroby zaawansowanej.</p> <p>Komisja zaleca okres wydawania zezwolenia na wcześniejszy dostęp przez 12 miesięcy.</p>		Czerwiec 2022	
<p>Pozytywna rekomendacja [151] Agencja wydała pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji produktu leczniczego Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan) w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z nieresekcyjnym lub przerzutowym, potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi, po przebytych 2 lub więcej systemowych liniach leczenia, w tym co najmniej jednej z powodu choroby zaawansowanej.</p>		Kwiecień 2022	
<p>Pozytywna rekomendacja [153], [154] Agencja wydała pozytywną rekomendację odnośnie wczesnego dostępu do produktu leczniczego Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan) we wskazaniu „leczenie dorosłych pacjentek z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) ujemnym (IHC 0, IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-), po wcześniejszym leczeniu hormonalnym terapii i co najmniej dwóch dodatkowych terapii systemowych w fazie przerzutowej. Decyzja z lipca, rekomendacja ulega przedłużeniu o 12 miesięcy,</p>		Luty 2023 i lipiec 2023	
Gemeinsame Bundesausschuss (G-Ba)	Trastuzumab derukstekan - interwencja wnioskowana	<p>Pozytywna rekomendacja [155] Agencja zatwierdziła preparat Enhertu® (trastuzumab derukstekan) do stosowania u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi o niskiej ekspresji HER2, którzy otrzymali już chemioterapię z powodu przerzutów lub u których wystąpił nawrót w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej.</p>	Lipiec 2023
	Sacytuzumab gowitekan - komparator	<p>Pozytywna rekomendacja [156] Agencja zatwierdziła preparat Trodelvy® (talazoparyb) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi lub z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej terapii ogólnoustrojowych, w tym co najmniej jedną terapię w przypadku zaawansowanej choroby.</p>	Maj 2022

Do chwili obecnej (wrzesień 2023), kanadyjska agencja CADTH [136], francuska HAS [148], [149] i niemiecka G-Ba [155] zarekomendowały pozytywnie refundację leku Enhertu® (trastuzumabu derukstekanu) ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię z powodu choroby przerzutowej lub wystąpił nawrót nowotworu po operacji w ciągu 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii uzupełniającej. Australijska agencja PBAC [133] i walijska AWMSG [144], nie oceniały dotychczas zastosowania *trastuzumabu derukstekanu w leczeniu pacjentów z rakiem piersi, z niską ekspresją HER2*, natomiast wnioskowana interwencja jest przedmiotem będącej w toku oceny prowadzonej przez brytyjską agencję NICE [139], irlandzką NCPE [146] i szkocką SMC [142].

Komparator, tj. sacytuzumab gowitekan uzyskał pozytywne rekomendacje odnośnie refundacji w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym co najmniej jedną wcześniejszą terapię z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami, wydane przez australijską agencję PBAC [134] (po początkowej negatywnej [134]), kanadyjską CADTH [137], brytyjską NICE [140], szkocką SMC [143], walijską NCPE [147] (warunkową), francuską HAS [150]-[154] i niemiecką G-BA [156]. Ponadto agencja CADTH [138] prowadzi aktualnie ocenę sacytuzumabu gowitekanu w leczeniu dorosłych pacjentek z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemnym (IHC=0, IHC=1+ lub IHC 2+/ISH-), u których zastosowano terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe terapie ogólnoustrojowe w leczeniu przerzutów, a agencja NICE [140] w leczeniu przerzutowego raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym, HER2-ujemnym, po 2 lub więcej terapiach. Walijska agencja AWMSG odstąpiła od oceny sacytuzumabu gowitekanu [143], z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [140].

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Proponowany zmodyfikowany o zapisy dla trastuzumabu derukstekanu program lekowy B.9.FM "Leczenie chorych na raka piersi" (ICD-10: C50).
- [2] Charakterystyka Produktu leczniczego Enhertu®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_pl.pdf (wrzesień 2023)
- [3] Sequence HC Partners Sp. z o.o. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. Warszawa, październik 2014.
- [4] Instytut Ochrony Zdrowia w Polsce. Zalecenia dla polityki państwa w zakresie zaawansowanego raka piersi. Warszawa 2017. http://wykorzystajczasnazycie.pl/wp-content/uploads/2017/11/Raport-Rak-Piersi_112017_WWW-1.pdf
- [5] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C50-C50> (wrzesień 2023)
- [6] Ryś J, Kruczak A. Potrójnie ujemny rak sutka (triple-negative breast cancer) – jednorodna czy heterogenna grupa nowotworów? *Pol J Pathol* 2014; 65 (4) (suplement 2): S53-S61.
- [7] ESMO, Seria poradników dla pacjentek w oparciu o wytyczne ESMO dotyczące praktyki klinicznej. <https://www.esmo.org/content/download/237348/3986262/1/PL-Rak-Piersi-Przewodnik-dla-Pacjent%C3%B3w.pdf> (wrzesień 2023)
- [8] Nowacka-Zawisza M, Krajewska WM. Potrójnie negatywny rak piersi: molekularna charakterystyka i potencjalne strategie terapeutyczne. *Postepy Hal.Med Dosw (online)* 2013; 67: 1090-1097.
- [9] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Potrójnie receptorowo ujemny rak piersi. *N Engl J al.* 2010; 363: 1938-1948.
- [10] O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005; 10(Suppl 3):20-29.
- [11] Kornafel J. (red.) Rak piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa 2011.
- [12] Cardoso F i wsp. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: oficjalne czasopismo Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej.* 2019 Jun 24. pii: mdz189.
- [13] Olszewski W. Status HER2 w raku piersi – informacje praktyczne dla lekarzy. *Nowa Medycyna* 1/2005. <https://www.czytelniamedyczna.pl/1291,status-her2-w-raku-piersi-informacje-praktyczne-dla-lekarzy.html>
- [14] Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int.* 2014;2090–182.
- [15] Esteva F, Guo H, Zhang S, i wsp. PTEN, PIK3CA, p-AKT, and p-p70S6K status: association with trastuzumab response and survival in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Am J Pathol.* 2010;177(4):1647–56.
- [16] Archer S, Eliopoulos A, Spandidos D, i wsp. Expression of ras p21, p53 and c-erbB-2 in advanced breast cancer and response to first line hormonal therapy. *Br J Cancer.* 1995;72(5):1259–66.
- [17] Michiels S, Pugliano L, Marguet S i wsp. Progression-free survival as surrogate end point for overall survival in clinical trials of HER2-targeted agents in HER2-positive metastatic breast cancer. *Annals of Oncology.* 2016;27(6):1029–34.
- [18] Tan KA, Tan JHJYH, Zaw AS i wsp. Evaluation of Prognostic Factors and Proposed Changes to the Modified Tokuhashi Score in Patients with Spinal Metastases from Breast Cancer. *Spine (Phila Pa 1976).* 2018;43(7):512–9.
- [19] Uzunoğlu S. Overcoming the resistance in HER2(+) metastatic breast cancer. *Leuk Res.* 2019;85(2019): S15.
- [20] Hu ZY, Xiao H, Xiao M i wsp. Inducing or Preventing Subsequent Malignancies for Breast Cancer Survivors? Double-edged Sword of Estrogen Receptor and Progesterone Receptor. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(5):e1149–63.
- [21] Jassem J, Krzakowski M. Rak Piersi. *Oncol Clin Pract* 2020; 6:5. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20201014.pdf (wrzesień 2023)
- [22] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymogów, 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. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2021000074/O/D20210074.pdf> (wrzesień 2023)
- [23] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (wrzesień 2023)
- [24] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> (wrzesień 2023)
- [25] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r> (październik 2023)
- [26] EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/enhertu>
- [27] FDA Enhertu https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761139s021lbl.pdf
- [28] Onsum MD, Geretti E, Paragas V i wsp. Single-cell quantitative HER2 measurement identifies heterogeneity and distinct subgroups within traditionally defined HER2-positive patients. *American Journal of Pathology*. 2013 Nov;183(5):1446–60.
- [29] Bermejo De Las Heras B, Cortes Ramon Y i wsp. The economic burden of metastatic breast cancer in Spain. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2020;27(1):19–24.
- [30] Bojakowska B, Kalinowski P, Kowalska ME. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi. *Journal of Education, Health and Sport* 2016;6(8):701-710.
- [31] Robson M, Im SA, Senkus E i wsp. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-533.
- [32] Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/> (wrzesień 2023).
- [33] Krajowy Rejestr Nowotworów. NOWOTWORY ZŁOŚLIWE W POLSCE W 2020 ROKU. Warszawa 2022. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf (wrzesień 2023)
- [34] Cardoso F, Senkus E, Coia A i wsp. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology* 2018; 29: 1634–1657.
- [35] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E i wsp. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1623-1649.
- [36] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4.2023.
- [37] European Cancer Inequalities Registry. Krajowe profile dotyczące nowotworów. Polska 2023. <https://www.onkonet.pl/pdfs/Krajowe%20profile%20dotycz%C4%85ce%20nowotwor%C3%B3w%20Polska%202023.pdf>
- [38] Ośmiałowska E, Świątoniowska N, Homętowska H. Jakość życia pacjentek z rozpoznaniem nowotworu piersi. *Paliat Med Pract* 2018; 12, 3: 143–150.
- [39] WHO <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- [40] Fundacja OnkoCafe – Razem Lepiej. Badam się, więc jestem spokojna. Krótki przewodnik po profilaktyce i diagnostyce raka piersi https://onkocafe.pl/images/20230223_dl_8.pdf
- [41] <https://www.breastcancer.org/types/metastatic/bone-metastasis>
- [42] <https://www.zwrotnikraka.pl/rak-piersi-w-iv-stadium-zaawansowania/>
- [43] Brasó-Maristany F, Paré L, Chic N i wsp. Gene expression profiles of breast cancer metastasis according to organ site. *Mol Oncol*. 2022;16(1):69–87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051058/>
- [44] Kolben TMT, Bardenhewer M, Kolben TMT i wsp. Metastatic Breast Cancer: Is There a Differential Therapy Efficacy between Visceral and Non-Visceral Metastatic Breast Cancer? *Breast Care*. 2020;15(5):527–33.
- [45] Wu Q, Li J, Zhu S i wsp. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget*. 2017;8(17):27990.
- [46] Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R i wsp. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3271–7.
- [47] Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej; <http://ptgo.pl> (wrzesień 2023).

- [48] Polska Unia Onkologii; <http://www.puo.pl/> (wrzesień 2023).
- [49] Jassem J, Krzakowski M, Olszewski W i wsp. Rak piersi Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Unii Onkologii. NOWOTWORY Journal of Oncology, 2003, 53(3): 300-324.
- [50] NICE. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Clinical guideline [CG81]. Published date: February 2009. Last updated: July 2018.
- [51] NICE. Olaparib for treating BRCA 1 or 2 mutated metastatic breast cancer after prior chemotherapy [ID1382]. In development [GID-TA10342].
- [52] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline. September 2013. <https://www.sign.ac.uk/media/1072/sign134.pdf>
- [53] Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ i wsp. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. Journal of Clinical Oncology 2020, 38:18, 2080-2106.
- [54] Moy B, Rumble RB, Come SE i wsp. Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology 2021 39:35, 3938-3958.
- [55] ASCO Chemotherapy and Targeted Therapy for Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. 2023 <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.02807?role=tab>
- [56] ASCO Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO–College of American Pathologists Guideline Update 2023 <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.02864?role=tab>
- [57] American Society of Clinical Oncology; <https://www.asco.org/> (wrzesień 2023).
- [58] Gadi VK, Davidson NE. Practical Approach to Triple-Negative Breast Cancer. Journal of Oncology Practice 2017; 13(5): 293-300.
- [59] National Cancer Institute; https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq#_662 (wrzesień 2023).
- [60] Canadian Cancer Society; <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/breast/treatment> (wrzesień 2023).
- [61] AWA Phesgo https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/068/AWA/2023%2008%2023%20OT%20AWA%20Phesgo%20MZ%204666%20BIP_REOPTR.pdf
- [62] Viale G, Niikura N, Tokunaga E i wsp. Retrospective study to estimate the prevalence of HER2-low breast cancer (BC) and describe its clinicopathological characteristics. Journal of Clinical Oncology. 2022 Jun 1;40(16_suppl):1087. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1087
- [63] Scott M, Vandenberghe ME, Scorer P i wsp. Prevalence of HER2 low in breast cancer subtypes using the VENTANA anti-HER2/neu (4B5) assay. 2021;39(15_suppl):1021–1021. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1021
- [64] Watanabe AH, Willis C, Pavilack-Kirker M, i wsp. CLO22-090: Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes of Patients with Advanced HER2-Low Breast Cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2022;20(3.5): CLO22-090. <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/20/3.5/article-pCLO22-090.xml>
- [65] Jiang C, Perimbeti S, Deng L wsp. Abstract 4124: Clinical outcomes in women with metastatic HER2-Low breast cancer in the real world. Cancer Res. 2022 Jun 15;82(12_Supplement):4124–4124. https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/12_Supplement/4124/704313/Abstract-4124-Clinical-outcomes-in-women-with
- [66] Schalper KA, Kumar S, Hui P, Rimm DL, Gershkovich P. A retrospective population-based comparison of HER2 immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in breast carcinomas: impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists criteria. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(2):213–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24164555/>

- [67] Kurozumi S, Padilla M, Kurozumi M i wsp. HER2 intratumoral heterogeneity analyses by concurrent HER2 gene and protein assessment for the prognosis of HER2 negative invasive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Jul 1;158(1):99–111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27318853/>
- [68] Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F i wsp. ARTICLE Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *Ana Lluch*;15. <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2>
- [69] Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C i wsp. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_ MBC-Registry. *Breast Cancer Research.* 2021; 23:112. <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-021-01492-x>
- [70] Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M i wsp. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer; *NPJ Breast Cancer* 2021, 7(1): 137.
- [71] Horisawa N, Adachi Y, Takatsuka D i wsp. The Frequency of Low HER2 Expression in Breast Cancer and A Comparison of Prognosis Between Patients With HER2-Low and HER2-Negative Breast Cancer By HR Status. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-298935/v1>
- [72] Brasó-Maristany F, Paré L, Chic N i wsp. Gene expression profiles of breast cancer metastasis according to organ site. *Mol Oncol.* 2022;16(1):69–87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051058/>
- [73] Rosso C, Voutsadakis IA. Characteristics, Clinical Differences and Outcomes of Breast Cancer Patients with Negative or Low HER2 Expression. *Clin Breast Cancer.* 2022;22(4):391–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35337735/>
- [74] Shi Q, Yu J, Liu D i wsp. Distribution, dynamic evolution, and clinical outcomes of patients with advanced breast cancer according to HER2 expression. *BMC Cancer.* 2023;23(1).
- [75] Gampenrieder SP, Dezentjé V, Lambertini M i wsp. Influence of HER2 expression on prognosis in metastatic triple-negative breast cancer—results from an international, multicenter analysis coordinated by the AGMT Study Group. *ESMO Open.* 2023;8(1).
- [76] Li Y, Abudureheyimu N, Mo H i wsp. In Real Life, Low-Level HER2 Expression May Be Associated With Better Outcome in HER2-Negative Breast Cancer: A Study of the National Cancer Center, China. *Front Oncol.* 2022 Jan 17;11.
- [77] Tarantino P, Niman SM, Erick TK i wsp. HER2-low inflammatory breast cancer: Clinicopathologic features and prognostic implications. *Eur J Cancer.* 2022 Oct 1; 174:277–86.
- [78] Jiang C, Perimbeti S, Deng L, Shapiro CL, Gandhi S. Clinical outcomes of de novo metastatic HER2-low breast cancer: a National Cancer Database Analysis. *NPJ Breast Cancer.* 2022 Dec 1;8(1).
- [79] Raghavendra AS, Liu D, Mouabbi J, Tripathy D. HER2-04 Prevalence of HER2-low among Metastatic Breast Cancer Patients and Their Outcomes Compared to HER2 IHC 0. In *SABCS*; 2022. 1475–6. https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5_Supplement/HER2-04/717838/Abstract-HER2-04-HER2-04-Prevalence-of-HER2-low
- [80] Viale G, Basik M, Niikura N i wsp. HER2-15 Retrospective Study to Estimate the Prevalence and Describe the Clinicopathological Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes of HER2-Low Breast Cancer. In *SABCS*; 2022. 1514–7.
- [81] Martinez-Cannon BA, Verduzco-Aguirre HC. Frequency and prognosis of HER2-low status in Mexican patients with metastatic breast cancer. In *SABCS*; 2022. 2062–3. https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5_Supplement/P3-05-58/717621/Abstract-P3-05-58-Frequency-and-prognosis-of-HER2
- [82] Yuan, Castellanos, Fidyk i wsp. Metastatic patterns and outcomes by HER2 and hormone receptor status in patients with metastatic breast cancer. *ASCO.* 2023; https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1031
- [83] Holthuis EI, Vondeling GT, Kuiper JG i wsp. Real-world data of HER2-low metastatic breast cancer: A population-based cohort study. *Breast.* 2022; 66:278–84.
- [84] Almstedt K, Krauthauser L, Kappenberg F i wsp. Discordance of HER2-Low between Primary Tumors and Matched Distant Metastases in Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(5).
- [85] <https://www.mp.pl/ginekologia/ginekologia-onkologiczna/155053,pacjenci-z-grupy-duzego-dziedzicznego-ryzyka-zachorowania-na-raka-piersi-i-raka-jajnika-w-tym-nowotwory-brca-zalezne-badania-opieka-i-profilaktyka> (wrzesień 2023).

- [86] Balogun OD, Formenti SC. Locally advanced breast cancer - strategies for developing nations. *Frontiers in Oncology* 2015; 5: 89.
- [87] Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A i wsp. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 5: v128-49.
- [88] Nahleh ZA, Dwivedi A, Khang T i wsp. Decreased Health Related Quality of Life among Hispanic Breast Cancer Survivors. *Women's Health.* 2016; 2(1).
- [89] Gangane N, Khairkar P, Hurtig AK i wsp. Quality of Life Determinants in Breast Cancer Patients in Central Rural India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 18(12): 3325–3332.
- [90] Stępień R. Uwarunkowania społeczno-demograficzne poziomu lęku i depresji u kobiet po radykalnym leczeniu chirurgicznym raka piersi – mastektomii. *Probl Piel.* 2007; 15: 20–25.
- [91] Chrobak M. Nie tylko wskaźniki biomedyczne. *Magazyn Pielęgniarki i Położnej.* 2010; 10: 1–2.
- [92] Malicka I, Szczepańska J, Anioł K i wsp. Zaburzenia nastroju i strategie przystosowania do choroby u kobiet leczonych operacyjnie z powodu nowotworu piersi i narządów rodnych. *Współcz Onkol.* 2009; 13: 41–46.
- [93] Chojnacka–Szawłowska G. Następstwa psychologiczne nowotworu gruczołu piersiowego i narządów rodnych. *Wyd. Ossolineum. Wrocław;* 1994: 31–42.
- [94] Yfantis A, Intas G, Tolia M i wsp. Health-related quality of life of young women with breast cancer. Review of the literature. *J BUON.* 2018; 23(1): 1–6.
- [95] Baile WF. Jakość życia i zaburzenia depresyjne u chorych na raka. In: Meyza J. ed. *Jakość życia w chorobie nowotworowej. Centrum Onkologii Instytutu Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa* 1997: 167–182.
- [96] Gałka A, Świątoniowska N, Kolańska J i wsp. Assessment of the quality of life of women with breast cancer depending on the surgical treatment method used. *Palliat Med Pract.* 2018; 12: 76–85.
- [97] Lindblad C, Langius-Eklöf A, Petersson LM i wsp. Sense of coherence is a predictor of survival: A prospective study in women treated for breast cancer. *Psychooncology.* 2018; 27(6): 1615–1621. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pon.4702>
- [98] Miller BT, Abbott AM, Tuttle TM. The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(2): 536–540.
- [99] Kozieł P, Lomper K, Uchmanowicz B i wsp. Związek akceptacji choroby oraz lęku i depresji z oceną jakości życia pacjentek z chorobą nowotworową gruczołu piersiowego. *Medycyna Paliatywna w Praktyce.* 2016; 10: 28–36.
- [100] Robertson J, Bondarenko I, Trishkina E i wsp. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388: 2997–3005.
- [101] Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH i wsp. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1): CD003370.
- [102] Im SA, Lu YS, Bardia A i wsp. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(4): 307–316.
- [103] Turner NC, Finn RS, Martin M i wsp. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1925–1936.
- [104] Sledge GW, Toi M, Neven P i wsp. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 6: 116-124.
- [105] Colleoni M, Cole BF, Viale G i wsp. Classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy is more effective in triple-negative, node-negative breast cancer: results from two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2966-2973.
- [106] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S i wsp. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019; 30(8): 1194-1220.
- [107] Gennari A, Andre A, Barrios CH i wsp. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2021; 32(12): 1475-1495.

- [108] Burstein J, Curigliano G, Thurlinmann B i wsp. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology* 2021.
- [109] GLOBOCAN. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, breast, females, all ages. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf> (wrzesień 2023)
- [110] AWA Phesgo 2023
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/068/AWA/2023%2008%2023%20OT%20AWA%20Phesgo%20MZ%204666%20BIP_REOPTR.pdf
- [111] Ekiert M. Toksyczność systemowego leczenia u chorych na nowotwory w wieku podeszłym. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2012, 8 (1), 7–16. https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/viewFile/18169/14323 (wrzesień 2023)
- [112] Indini A, Rijavec E, Grossi F. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. *Int J Mol Sci.* 2021 May; 22(9): 4774.
- [113] <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564900>
- [114] Modi S, Park H, Murthy RK i wsp. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol.* 2020 Jun 10;38(17):1887-1896.
- [115] Doi T, Shitara K, Naito Y i wsp. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: A phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 1512–1522.
- [116] Modi S, Jacot W, Yamashita T i wsp. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 387:9-20.
- [117] Ueno NT, Jacot W, Yamashita T i wsp. Patient-reported outcomes (PROs) from DESTINY-Breast04, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low metastatic breast cancer (MBC). *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S88-S121. 10.1016/annonc/annonc1040 <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2022/patient-reported-outcomes-pros-from-destiny-breast04-a-randomized-phase-iii-study-of-trastuzumab-deruxtecan-t-dxd-vs-treatment-of-physician-s>
- [118] Howlader i wsp. 2015 SEER Cancer Statistics Review, 1975 – 2012. Available at https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/ (wrzesień 2023)
- [119] Huszno J, Kołosza Z, Grzybowska E. BRCA1 mutation in breast cancer patients: Analysis of prognostic factors and survival. *Oncology Letters* 2019; 17: 1986-1995.
- [120] AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Breast Cancer. (Last update 2023). https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2023/englisch/AGO_2023E_Gesamtdatei.pdf (wrzesień 2023)
- [121] European Organization for Research and Treatment of Cancer <https://www.eortc.org/> (wrzesień 2023)
- [122] Nojszewska i wsp. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. 2016 <https://docplayer.pl/44535063-Ocena-strat-ekonomicznych-i-kosztow-leczenia-nowotworow-piersi-szyjki-macicy-i-jajnika-w-polsce.html>
- [123] Seweryn M, Banas T, Augustynska J i wsp. The Direct and Indirect Costs of Breast Cancer in Poland: Estimates for 2017-2019. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(24):16384 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9778099/>
- [124] ChPL Trodelvy https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pl.pdf
- [125] ChPL Paklitaxel Kabi http://chpl.com.pl/data_files/2011-03-31_paclitaxel_kabi_chpl_2011_03_23.pdf
- [126] ChPL Capecitabine Accord https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_pl.pdf
- [127] ChPL Gencitabinum Accord
- [128] ChPL Vinorelbine Accord
- [129] AOTMiT <https://bipold.aotm.gov.pl/> (wrzesień 2023)
- [130] AOTMiT <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7851-99-2022-zlc> (wrzesień 2023)
- [131] AOTMiT https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tii/RAPORTY/2022/Enhertu_7_2022_BIP.pdf (wrzesień 2023)

- [132] AOTMIT sacytuzumab gowitekan
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Trodelvy_25_2022_BIP.pdf
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/wykaz_tli.pdf (wrzesień 2023)
- [133] PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (wrzesień 2023).
- [134] PBAC, Sacytuzumab gowitekan <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/sacituzumab-govitecan-psd-nov-2021.pdf> (wrzesień 2023)
- [135] PBAC, Sacytuzumab gowitekan <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/sacituzumab-govitecan-psd-march-2022.pdf> (wrzesień 2023)
- [136] CADTH; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Enhertu
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0305%20Enhertu%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20\(with%20redactions\)%20June%2029%2C%202023%20-%20KH_KAS%20-%20KH-meta.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0305%20Enhertu%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20(with%20redactions)%20June%2029%2C%202023%20-%20KH_KAS%20-%20KH-meta.pdf) (wrzesień 2023).
- [137] CADTH sacytuzumab gowitekan <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0254%20Trodelvy%20-%20CADTH%20Final%20Rec-meta.pdf> (wrzesień 2023)
- [138] CADTH sacytuzumab gowitekan <https://www.cadth.ca/sacituzumab-govitecan-0> (wrzesień 2023)
- [139] NICE; The National Institute for Health and Clinical Excellence, Enhertu
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10813> (wrzesień 2023).
- [140] NICE sacytuzumab gowitekan <https://www.nice.org.uk/guidance/ta819/chapter/1-Recommendations> (wrzesień 2023)
- [141] NICE sacytuzumab gowitekan <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10919> (wrzesień 2023)
- [142] SMC; Scottish Medicines Consortium; Enhertu https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-_full-smc2608/ (wrzesień 2023).
- [143] SMC sacytuzumab gowitekan <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6731/sacituzumab-trodelvy-final-feb-2022-for-website.pdf> (wrzesień 2023)
- [144] AWMSG; All Wales Medicines Strategy Group; <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/> (wrzesień 2023).
- [145] AwMSG sacytuzumab gowitekan <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sacituzumab-govitecan-trodelvy/> (wrzesień 2023)
- [146] NCPE; National Centre for Pharmacoeconomics; Enhertu <https://www.ncpe.ie/trastuzumab-deruxtecan-enhertu/> (wrzesień 2023).
- [147] NCPE sacytuzumab gowitekan <https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2022/03/Technical-Summary-Sacituzumab-govitecan-22007-FINAL.pdf>
- [148] HAS; Haute Autorité de Santé Enhertu; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/enhertu_decision_et_avis_ct_ap126.pdf (wrzesień 2023).
- [149] HAS Enhertu https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20215_ENHERTU_PIC_INS_EI_AvisDef_CT20215.pdf (wrzesień 2023)
- [150] HAS sacytuzumab gowitekan https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/trodelvy_ap_aut_avisdef_ctap5_2021-09-06_10-58-55_480.pdf (wrzesień 2023)
- [151] HAS sacytuzumab gowitekan https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19684_TRODELVY_INS_PIC_AvisDef_CT19684.pdf (wrzesień 2023)
- [152] HAS sacytuzumab gowitekan https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/trodelvy_decision_et_avis_ct.pdf (wrzesień 2023)
- [153] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/trodelvy_aap_pre-amm_decision_et_avisdef_ap154.pdf
- [154] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/trodelvy_renouvellement2_postamm_decision_et_avisct_ap209.pdf (wrzesień 2023)
- [155] G-Ba; Gemeinsamer Bundesausschuss; Enhertu <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/922/>
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6086/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab_Deruxtecan_D-905_BAnz.pdf (wrzesień 2023).

- [156] G-Ba sacytuzumab gowitekan https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5437/2022-05-19_AM-RL-XII_Sacituzumab%20Govitecan_D-750_BAnz.pdf
- [157] ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-własnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (z roku 2023)
- [158] [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(23\)00165-2/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(23)00165-2/fulltext)
- [159] Marszałek A, Krzakowski M. Zalecenia dotyczące oceny czynnika predykcyjnego HER2 u chorych z rozpoznaniem inwazyjnego (naciekającego) raka piersi. *Onkologia w Praktyce klinicznej — edukacja* 2018, tom 4, nr 5. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/61497/46644
- [160] <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>
- [161] Turner NC, Oliveira M, Sacha J i wsp. Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388:2058-2070. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2214131>
- [162] Mo H, Renna CE, Moore HC i wsp. Real-World Outcomes of Everolimus and Exemestane for the Treatment of Metastatic Hormone Receptor-Positive Breast Cancer in Patients Previously Treated With CDK4/6 Inhibitors. *Clin Breast Cancer*. 2022 Feb;22(2):143-148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34740541/>
- [163] Mittal A, Valiente CM, Tamimi F i wsp. Filling the Gap after CDK4/6 Inhibitors: Novel Endocrine and Biologic Treatment Options for Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Cancers* 2023, 15(7), 2015; <https://doi.org/10.3390/cancers15072015>
- [164] Huang J, Zheng L, Sun Z i wsp. CDK4/6 inhibitor resistance mechanisms and treatment strategies (Review). *International Journal Of Molecular Medicine* 2022: 50: 128. <https://www.spandidos-publications.com/ijmm/50/4/128>
- [165] Pogoda K, Jagiełło-Gruszczyńska A. Rak piersi — leczenie ukierunkowane molekularnie w praktyce klinicznej. *ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA* 2023, tom 9, nr 3. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/90614

8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia trastuzumabem derukstekanu w ramach zmodyfikowanego Programu Lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, dla pacjentów z niską ekspresją HER2 [1].....	17
Tabela 2. Porównanie populacji wnioskowanej dla trastuzumabu derukstekanu z zarejestrowaną.....	18
Tabela 3. Klasyfikacja raka piersi wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [5].	20
Tabela 4. Klasyfikacja molekularnych podtypów raka piersi, zmodyfikowana [4], [6], [7], [21].....	22
Tabela 5. Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi [4], [32].	26
Tabela 6. Kategorie końcowych wniosków według systemu BIRADS (dotyczy badań mammograficznych, ultrasonograficznych i z użyciem rezonansu magnetycznego) [21].	28
Tabela 7. Postępowanie u osób z grup najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub jajnika [21].	29
Tabela 8. Zapadalność kobiet na nowotwory piersi (C50) w Polsce w latach 2000-2020 [32], [33].....	31
Tabela 9. Zapadalność mężczyzn na nowotwory piersi (C50) w Polsce w latach 2000-2020 [32], [33].....	32
Tabela 10. Liczebność populacji z rozpoznaniem rakiem piersi (głównym lub współistniejącym) na podstawie danych NFZ w latach 2018 – 2022 [61].	33
Tabela 11. Umieralność na nowotwory piersi wśród kobiet w Polsce w latach 2000-2020 [32], [33].....	33
Tabela 12. Umieralność na nowotwory piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 2000-2020 [32], [33].	34
Tabela 13. Przeżycie pacjentów w latach 2014-2020, z rozpoznaniem rakiem piersi (głównym lub współistniejącym C50) na podstawie danych NFZ [61].	35
Tabela 14. Odsetek pacjentów z poszczególnymi wynikami ekspresji HER2 w badaniu immunohistochemicznym (IHC), na podstawie zidentyfikowanych badań.	36
Tabela 15. Raport patomorfologiczny [21].	42
Tabela 16. Ocena odpowiedzi na leczenie systemowe w raku piersi według Pinder [21].....	43
Tabela 17. Prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat od momentu postawienia diagnozy w zależności od stadium zaawansowania raka piersi w populacji amerykańskiej na podstawie <i>American Cancer Society</i> [3].	44
Tabela 18. Wielowymiarowa ocena jakości życia [38].	47
Tabela 19. Aspekty związane w wpływem diagnozy raka piersi na jakość życia chorych.	47
Tabela 20. Koszty refundacji leków w Polsce u pacjentów z rakiem piersi w latach 2018-2022 [61].	49
Tabela 21. Schematy chemioterapii stosowane w zaawansowanym HER2-ujemnym raku piersi [21].....	58
Tabela 22. Zestawienie polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2 (wrzesień/październik 2023).	64
Tabela 23. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka piersi (C50) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obowiązującym od 1 listopada 2023 roku [25].....	90
Tabela 24. Leczenie pacjentów z rakiem piersi w Polsce – wykorzystanie poszczególnych kategorii opcji terapeutycznych w Polsce w latach 2018-2022 [61].....	95
Tabela 25. Kluczowe dane wyjściowe pacjentów z badania DESTINY-Breast04, związane z cechami nowotworu i przebiegiem leczenia [2], [116].....	101
Tabela 26. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z chemioterapią z wyboru lekarza (CTH), w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 [2], [116]..	102
Tabela 27. Argumenty za wykluczeniem/włączeniem poszczególnych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla trastuzumabu derukstekanu stosowanego, w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED].....	108

Tabela 28. Oceniana interwencja wnioskowana (trastuzumab derukstekan) oraz komparatory w leczeniu raka piersi, w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT (wrzesień 2023).....	115
Tabela 29. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (wrzesień 2023).	117
Tabela 30. Charakterystyka produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) oraz komparatora - produktu leczniczego Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan).	132
Tabela 31. Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi® (paklitaksel) oraz produktu leczniczego Capecitabine Accord® (kapecytabina).	144
Tabela 32. Charakterystyka produktu leczniczego Gemcitabinum Accord® (gemcytabina) i Vinorelbine Accord® (winorelbina). 156	
Tabela 33. Uproszczona klasyfikacja nowotworów piersi według WHO [21].	168
Tabela 34. Klasyfikacja TNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (2017) [21].	171
Tabela 35. Stopień anatomicznego zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC [21].	172
Tabela 36. Schemat pogrupowania poszczególnych stopni zaawansowania raka piersi [12].	172
Tabela 37. Ocena stopnia złośliwości histologicznej raka piersi według Nottingham Histologic Grade [21].	173
Tabela 38. Podstawowe metody leczenia raka piersi [32], [37].	174
Tabela 39. Ogólne zasady leczenia raka piersi w zależności od stopnia zaawansowania [21], [7].	176
Tabela 40. Zalecenia dotyczące obserwacji po leczeniu radykalnym raka piersi [21].	182

Spis rysunków

Rysunek 1. Aktualny sposób testowania pod kątem ekspresji/amplifikacji HER2 i klinicznej diagnozy raka piersi HER2- i HER2+ [21].	25
Rysunek 2. Struktura zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce u kobiet, w 2020 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [33].	31
Rysunek 3. Fizyczne objawy raka piersi na podstawie materiałów przygotowanych przez Fundację OnkoCafe – Razem Lepiej [40].	38
Rysunek 4. Schemat postępowania terapeutycznego w przerzutowym raku piersi (MBC), HER2-ujemnym (HER2-), z ekspresją receptorów estrogenowych (ER+)/hormonalnych wg. ESMO [107]. ChT – chemioterapia; PD – progresja choroby.	73
Rysunek 5. Schemat postępowania terapeutycznego w przerzutowym potrójnie receptorowo ujemnym raku piersi (TNBC) wg. ESMO [107]. ChT – chemioterapia; PD – progresja choroby.	75
Rysunek 6. Mechanizm działania trastuzumabu deruxtekanu: po związaniu się z HER2 na komórkach nowotworowych, trastuzumab derukstekan ulega internalizacji i wewnątrzkomórkowemu rozszczepieniu łącznika przez enzymy lizosomalne. Po uwolnieniu, derukstekan (DXd) po przejściu przez błonę komórkową, powoduje uszkodzenie DNA i apoptotyczną śmierć komórki. Grafika pochodząca z referencji [112].	99
Rysunek 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (A i B) i przeżycia całkowitego (C i D) w subpopulacji pacjentów z rakiem piersi leczonych trastuzumabem derukstekanu i chemioterapią w wyborze lekarza z dodatnim statusem receptorów hormonalnych (A i C) i wśród wszystkich pacjentów (B i D) z badania DESTINY-Breast04 [116].	103
Rysunek 8. Proponowany sposób modyfikacji klasyfikacji raków piersi, w zależności od poziomu ekspresji HER2.	105
Rysunek 9. Ogólne zasady okołooperacyjnego leczenia systemowego we wczesnym raku piersi, przedstawione w wytycznych PTOK z 2020 roku [21].	181

Enhertu® (trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



9. ANEKS

9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej – Enhertu® (trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) oraz komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych).

Tabela 30. Charakterystyka produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) oraz komparatora - produktu leczniczego Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan).

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Enhertu® (trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [2] - interwencja wnioskowana	Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [124] - komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna Leki przeciwnowotworowe, inhibitory HER2 (receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2), ATC: L01FD04	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne oraz koniugaty przeciwciało-lek, inne przeciwciała monoklonalne, ATC: L01FX17.
Postać farmaceutyczna, skład	<p>Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Liofilizowany proszek o barwie białej do żółtawobiałej.</p> <p>Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg trastuzumabu derukstekanu. Po rekonstytucji jedna fiolka z 5 ml roztworu zawiera 20 mg/ml trastuzumabu derukstekanu.</p> <p>Trastuzumab derukstekan jest koniugatem przeciwciała z lekiem (ang. <i>antibody-drug conjugate</i>, ADC), który zawiera humanizowane przeciwciało monoklonalne (ang. <i>monoclonal antibody</i>, mAb) anty-HER2 IgG1 o tej samej sekwencji aminokwasowej co trastuzumab, wytwarzane przez komórki ssacze (komórki jajnika chomika chińskiego), kowalencyjnie związane z DXd, pochodną eksatekanu i inhibitorem topoizomerazy I, poprzez rozszczepialny łącznik oparty na tetrapeptydzie. Około 8 cząsteczek derukstekanu jest przyłączonych do każdej cząsteczki przeciwciała.</p>	<p>Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Proszek o barwie białawej do żółtawej.</p> <p>Jedna fiolka proszku zawiera 200 mg sacytuzumabu gowitekanu. Po rekonstytucji jeden ml roztworu zawiera 10 mg sacytuzumabu gowitekanu. Sacytuzumab gowitekan jest koniugatem przeciwciało-lek (ang. <i>antibody-drug conjugate</i>, ADC) skierowanym przeciwko Trop-2. Sacytuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (hRS7 IgG1κ), które rozpoznaje Trop-2. Mała cząsteczka, SN-38, jest inhibitorem topoizomerazy I, który kowalencyjnie łączy się z przeciwciałem za pomocą łącznika hydrolizowalnego. Około 7-8 cząsteczek SN-38 łączy się z każdą cząsteczką przeciwciała.</p>
Mechanizm działania	<p><u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Produkt leczniczy Enhertu, trastuzumab derukstekan, jest koniugatem leku z przeciwciałem ukierunkowanym na HER2. Przeciwciało jest humanizowaną immunoglobuliną IgG1 anty-HER2 przyłączoną do derukstekanu, inhibitora topoizomerazy I (DXd), związaną przez rozszczepialny łącznik oparty na</p>	<p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Sacytuzumab gowitekan wiąże się z komórkami nowotworowymi z ekspresją Trop-2 i jest internalizowany z późniejszym uwolnieniem SN-38 z łącznika hydrolizowanego. SN-38 wchodzi w reakcję z topoizomerazą I zapobiega</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Enhertu® (trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [2] - interwencja wnioskowana	Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [124] - komparator
	<p>tetrapeptydzie. Koniugat przeciwciała z lekiem jest stabilny w osoczu. Funkcją części przeciwciała jest wiązanie się z HER2 ulegającym ekspresji na powierzchni niektórych komórek nowotworowych. Po związaniu kompleks trastuzumab derukstekan ulega internalizacji i rozszczepieniu wewnątrzkomórkowego łącznika przez enzymy lizosomalne, które ulegają regulacji w górę w komórkach nowotworowych. Po uwolnieniu, DXd po przejściu przez błonę komórkową, powoduje uszkodzenie DNA i apoptotyczną śmierć komórki. DXd, pochodna eksatekanu, jest około 10 razy silniejsza niż SN-38 - aktywny metabolit irynotekanu.</p> <p>Badania in vitro wskazują, że ta część trastuzumabu derukstekanu, którą stanowi przeciwciało, i która ma taką samą sekwencję aminokwasów jak trastuzumab, również wiąże się z receptorem FcγRIIIa i dopełniaczem C1q. Przeciwciało pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>, ADCC) w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2. Ponadto przeciwciało hamuje sygnalizację poprzez szlak kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3 K) w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2.</p>	<p>ponownemu wiązaniu się pęknięć pojedynczych nici wywołanych topoizomerazą I. Wynikające z tego uszkodzenie DNA prowadzi do apoptozy i śmierci komórki.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Rak piersi <i>HER2-dodatni rak piersi</i></p> <p>Produkt leczniczy Enhertu® w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.</p> <p>Rak piersi z niską ekspresją HER2</p> <p>Produkt leczniczy Enhertu® w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej chemoterapię we wskazaniu przerzutowym lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia.</p> <p>Rak żołądka</p> <p>Produkt leczniczy Enhertu® w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. <i>gastroesophageal junction</i>, GEJ), którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie.</p>	<p>Produkt leczniczy Trodelvy® stosowany w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie.</p> <p>Produkt leczniczy Trodelvy® stosowany w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatni), niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemny), którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie</p>
Dawkowanie i sposób podania	Produkt leczniczy Enhertu® powinien być przepisywany przez lekarza i podawany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu	Produkt leczniczy Trodelvy® może być przepisywany oraz podawany pacjentom wyłącznie przez fachowy personel medyczny mający doświadczenie w

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Enhertu® (trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [2] - interwencja wnioskowana	Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [124] - komparator
	<p>przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu® (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna.</p> <p>Produktu leczniczego Enhertu® nie należy zastępować trastuzumabem ani trastuzumabem emtanzyną.</p> <p><u>Dobór pacjentów</u> <i>HER2-dodatni rak piersi</i></p> <p>Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem we wskazaniu raka piersi powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek ≥ 2 według hybrydyzacji in situ (ang. <i>in situ hybridization</i>, ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i>, FISH) dokonanej przy pomocy wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro (ang. <i>in vitro diagnostic</i>, IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu.</p> <p><i>Rak piersi z niską ekspresją HER2</i></p> <p>Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem powinni mieć udokumentowany status nowotworu z niską ekspresją HER2, zdefiniowany jako wynik IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-, zgodnie z oceną przeprowadzoną przy pomocy urządzenia IVD z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu</p> <p><i>Rak żołądka</i></p> <p>Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem we wskazaniu raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek ≥ 2 według hybrydyzacji in situ (ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) dokonanej przy pomocy wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro (IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p>	<p>stosowaniu terapii przeciwnowotworowych i podawany w warunkach pełnej dostępności sprzętu do resuscytacji.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka sacytuzumabu gowitekanu to 10 mg/kg mc., podawana w infuzji dożyłnej w 21-dniowych cyklach leczenia raz w tygodniu w dniu 1. oraz dniu 8. Leczenie powinno być prowadzone do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><u>Leczenie zapobiegawcze</u></p> <p>Przed podaniem każdej dawki sacytuzumabu gowitekanu zaleca się leczenie mające na celu zapobieganie wystąpieniu reakcji związanych z infuzją oraz nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (ang. chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV).</p> <p>Modyfikacje dawki w razie wystąpienia reakcji związanych z infuzją Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, szybkość infuzji sacytuzumabu gowitekanu należy zmniejszyć lub przerwać infuzję. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją, które zagrażają życiu, należy całkowicie zaprzestać podawania sacytuzumabu gowitekanu.</p> <p>Modyfikacje dawki w razie wystąpienia działań niepożądanych Dawki sacytuzumabu gowitekanu nie należy ponownie zwiększać po jej zmniejszeniu w związku z wystąpieniem działań niepożądanych.</p> <p>Szczegółowe tabele z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawkowania przedstawiono w ChPI Trodelvy®.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u> <i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Dane dotyczące sacytuzumabu gowitekanu pochodzące od pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej w przypadku podawania sacytuzumabu gowitekanu pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ górnej granicy normy (GGN) oraz aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)/aminotransferazy alaninowej (AlAT) < 3 GGN]. Nie określono bezpieczeństwa stosowania</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Enhertu® (trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [2] - interwencja wnioskowana	Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [124] - komparator
	<p><i>Rak piersi</i> Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu® wynosi 5,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p><i>Rak żołądka</i> Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu® wynosi 6,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Początkową dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne dawki produktu leczniczego Enhertu® można podawać w postaci 30- minutowych wlewów.</p> <p>Należy zmniejszyć szybkość podawania produktu leczniczego Enhertu® lub podawanie przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z wlewem. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji związanych z wlewem należy całkowicie odstawić produkt leczniczy Enhertu®.</p> <p><u>Premedykacja</u> Enhertu® ma działanie wymiotne co obejmuje opóźnione nudności i (lub) wymioty. Przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Enhertu® pacjentom należy w premedykacji podać w schemacie skojarzonym dwa lub trzy produkty lecznicze (np. deksametazon z antagonistą receptora 5-HT3 i (lub) antagonistą receptora NK1 oraz inne produkty lecznicze zgodnie ze wskazaniem), żeby zapobiec nudnościom i wymiotom indukowanym chemioterapią.</p> <p><u>Modyfikacja dawki</u> Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania, zmniejszenia dawki lub zaprzestania leczenia produktem leczniczym Enhertu® zgodnie z wytycznymi zawartymi w tabelach przedstawionych w ChPL [2].</p> <p><u>Opóźnienie lub pominięcie dawki</u> W przypadku opóźnienia lub pominięcia podania planowej dawki, należy ją podać jak najszybciej, nie czekając do następnego planowego cyklu. Schemat podawania należy skorygować w celu utrzymania 3- tygodniowego odstępu pomiędzy dawkami. Następną dawkę należy podać zgodnie z podanymi wyżej zaleceniami dotyczącymi dawkowania.</p>	<p>sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano stosowania sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów w przypadku wystąpienia któregośkolwiek: stężenie bilirubiny w surowicy wynosi > 1,5 GGN lub w przypadku aktywności AspAT lub AIAT > 3 GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby, lub aktywności AspAT lub AIAT > 5 GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby. Należy unikać stosowania sacytuzumabu gowitekanu u tych pacjentów.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i> Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej w przypadku podawania sacytuzumabu gowitekanu pacjentom z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek [klirens kreatyniny (CrCl) < 15 ml/min].</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sacytuzumabu gowitekanu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><i>Sposób podawania</i> Sacytuzumab gowitekan jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Produkt leczniczy musi być zrekonstruowany i rozcieńczony przez fachowy personel medyczny mający doświadczenie w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowych. Produkt ten należy podawać w infuzji dożylniej, nie wolno go podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.</p> <p>Pierwsza infuzja: infuzję należy podawać przez 3 godziny. Kolejne infuzje: infuzję należy podawać w czasie od 1 do 2 godzin, jeśli wcześniejsze infuzje były tolerowane. Pacjentów należy obserwować, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji związanych z infuzją podczas każdej infuzji oraz przez co najmniej 30 minut po zakończeniu każdej infuzji.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Enhertu® (trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [2] - interwencja wnioskowana	Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [124] - komparator
	<p style="text-align: center;"><u>Szczególne populacje pacjentów</u> <i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Enhertu® u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat.</p> <p style="text-align: center;"><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny [CLCr] ≥ 60 i < 90 ml/min) lub umiarkowanymi (CLCr ≥ 30 i < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Nie można określić potencjalnej potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek, ponieważ ciężkie zaburzenia czynności nerek stanowiły kryterium wykluczenia w badaniach klinicznych. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano większą częstość występowania śródmiąższowej choroby płuc 1. i 2. stopnia/nieinfekcyjnego zapalenia płuc, prowadzącego do przerwania terapii. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek podczas wizyty wyjściowej, którzy otrzymywali produkt leczniczy Enhertu® w dawce 6,4 mg/kg, zaobserwowano większą częstość występowania poważnych działań niepożądanych w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych, w tym śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc.</p> <p style="text-align: center;"><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ raza górnej granicy normy (GGN), niezależnie od wartości transaminazy asparaginianowej (AspAT). Potencjalna potrzeba dostosowania dawki u pacjentów z bilirubiną całkowitą $> 1,5$ raza GGN, niezależnie od wartości AspAT, nie może zostać określona z powodu niewystarczających danych; z tego względu takich pacjentów należy uważnie monitorować.</p> <p style="text-align: center;"><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Enhertu® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p style="text-align: center;"><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Enhertu® jest przeznaczony do podawania dożylnego. Musi być rozpuszczony i rozcieńczony przez personel medyczny i podany we wlewie</p>	

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Enhertu® (trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [2] - interwencja wnioskowana	Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [124] - komparator
	dożylnym. Produktu leczniczego Enhertu® nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.	
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu® (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna.</u></p> <p>Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc Podczas stosowania produktu leczniczego Enhertu® zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc i (lub) nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Obserwowano przypadki zgonu. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie kaszlu, duszności, gorączki i (lub) wszelkich nowych lub nasilających się objawów ze strony układu oddechowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Oznaki śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy niezwłocznie zbadać. Pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy ocenić za pomocą obrazowania radiograficznego, najlepiej tomografii komputerowej (TK). Należy rozważyć konsultację z pulmonologiem. W przypadku bezobjawowej (stopnia 1.) śródmiąższowej choroby płuc lub bezobjawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć leczenie kortykosteroidami (np. $\geq 0,5$ mg/kg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika). Podawanie produktu leczniczego Enhertu® należy wstrzymać do czasu powrotu do stopnia 0. i można je wznowić zgodnie z instrukcją. W przypadku objawowej śródmiąższowej choroby płuc lub objawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc (stopnia 2. lub wyższego) należy niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami (np. ≥ 1 mg/kg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika) i kontynuować przez co najmniej 14 dni, a następnie stopniowo odstawiać przez co najmniej 4 tygodnie. Produkt leczniczy Enhertu® należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których stwierdzono objawową (stopnia 2. lub wyższego) śródmiąższową chorobę płuc lub objawowe nieinfekcyjne zapalenie płuc. Pacjenci ze śródmiąższową chorobą płuc lub nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie lub pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności</p>	<p>Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Neutropenia Sacytuzumab gowitekan może powodować ciężką lub zagrażającą życiu neutropenię. W badaniach klinicznych sacytuzumabu gowitekanu zgłaszano przypadki zakażeń zakończonych zgonem w przebiegu neutropenii. Sacytuzumabu gowitekanu nie należy podawać, jeśli bezwzględna liczba neutrofilii wynosi poniżej 1500/mm³ w dniu 1. któregośkolwiek cyklu lub jeśli liczba neutrofilii wynosi poniżej 1000/mm³ w dniu 8. któregośkolwiek cyklu. W związku z tym w trakcie leczenia zaleca się monitorowanie morfologii krwi pacjenta zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Sacytuzumabu gowitekanu nie należy podawać w przypadku gorączki neutropenicznej. W przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii może być konieczne leczenie czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów oraz zmiana dawkowania.</p> <p>Biegunka Sacytuzumab gowitekan może powodować ciężką biegunkę. W niektórych przypadkach zaobserwowano biegunkę prowadzącą do odwodnienia, a w konsekwencji do ostrego uszkodzenia nerek. Sacytuzumabu gowitekanu nie należy podawać w przypadku biegunki stopnia 3.-4. w czasie zaplanowanego leczenia, a leczenie należy kontynuować wyłącznie wówczas, gdy biegunka ustąpi do stopnia ≤ 1. W momencie wystąpienia biegunki i jeśli nie można wskazać przyczyny zakaźnej, należy rozpocząć leczenie loperamidem. Można również dodatkowo zastosować środki wspomagające (np. terapię zastępczą płynami i elektrolitami) według wskazań klinicznych. Pacjenci, u których występuje nadmierna cholinergiczna odpowiedź na leczenie sacytuzumabem gowitekanu (np. skurcze żołądka, biegunka, ślinotok, itp.) mogą otrzymać odpowiednie leczenie (np. atropinę) w kolejnych cyklach leczenia sacytuzumabem gowitekanu.</p> <p>Nadwrażliwość Sacytuzumab gowitekan może powodować ciężką oraz zagrażającą życiu nadwrażliwość. W badaniach klinicznych sacytuzumabu gowitekanu zgłaszano</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Enhertu® (trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [2] - interwencja wnioskowana	Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [124] - komparator
	<p>nerek mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc i powinni być starannie monitorowani.</p> <p>Neutropenia</p> <p>W badaniach klinicznych produktu leczniczego Enhertu® zgłaszano przypadki neutropenii zakończone zgonem, w tym gorączki neutropenicznej. Należy wykonać pełną morfologię krwi przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu® i przed każdym podaniem oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W oparciu o nasilenie neutropenii może być konieczne przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki produktu leczniczego Enhertu®.</p> <p>Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory</p> <p>W trakcie stosowania terapii anti-HER2 obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu® oraz w regularnych odstępach czasu podczas leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, należy wykonywać standardowe badania czynności serca (echokardiogram lub badanie MUGA [wielobramkowa angiografia radioizotopowa]) w celu oceny LVEF. W przypadku spadku LVEF należy leczenie przerywać. W przypadku stwierdzenia LVEF poniżej 40% lub bezwzględnego zmniejszenia w stosunku do wartości wyjściowej o ponad 20% należy trwale odstawić produkt leczniczy Enhertu. Produkt leczniczy Enhertu należy trwale odstawić u pacjentów z objawową zastoinową niewydolnością serca (CHF).</p> <p>Toksyczne działanie na zarodek i płód</p> <p>Produkt leczniczy Enhertu® może spowodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. W doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stosowanie trastuzumabu, antagonisty receptora HER2, w okresie ciąży powodowało przypadki małowodzia, objawiające się śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami kostnymi i zgonem noworodka. Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania, inhibitor topoisomerazy I, składnik produktu leczniczego Enhertu®, DXd, może również powodować uszkodzenie zarodka i płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży. U kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu® ustalić status ciąży. Pacjentkę należy poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®.</p>	<p>przypadki reakcji anafilaktycznych i w związku z tym stosowanie sacytuzumabu gowitekanu jest przeciwwskazane u pacjentów z rozpozną nadwrażliwością na sacytuzumab gowitekan.</p> <p>U pacjentów otrzymujących sacytuzumab gowitekan przed podaniem infuzji zaleca się zastosowanie premedykacji, w tym podanie leków przeciwgorączkowych, leków blokujących receptory H1 oraz H2 lub kortykosteroidów (np. 50 mg hydrokortyzonu lub odpowiednika podanego doustnie lub dożylnie). Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem reakcji związanych z infuzją podczas każdej infuzji sacytuzumabu gowitekanu oraz przez co najmniej 30 minut po zakończeniu każdej infuzji. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, szybkość infuzji sacytuzumabu gowitekanu należy zmniejszyć lub należy przerwać infuzję. W przypadku wystąpienia zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją, należy trwale zaprzestać podawania sacytuzumabu gowitekanu.</p> <p>Nudności i wymioty</p> <p>Sacytuzumab gowitekan działa wymiotnie. W celu zapobiegania nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią (ang. chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) zaleca się zastosowanie zapobiegawczego leczenia przeciwwymiotnego w postaci dwóch lub trzech produktów leczniczych [np. deksametazonu z antagonistą receptora 5-hydroksytryptaminy 3 (5-HT3) lub antagonisty receptora neurokininy 1 (NK-1) oraz innych produktów leczniczych, jak wskazano]. Sacytuzumabu gowitekanu nie należy podawać w przypadku wystąpienia nudności stopnia 3. Lub wymiotów stopnia 3.-4. w momencie zaplanowanego podania leczenia, a leczenie należy kontynuować wyłącznie wraz z podawaniem środków wspomagających, gdy nudności lub wymioty ustąpią do stopnia ≤ 1. Można również dodatkowo zastosować leki przeciwwymiotne oraz inne środki wspomagające według wskazań klinicznych. Wszyscy pacjenci powinni otrzymać produkty lecznicze, które mogą stosować w domu, z dokładnymi instrukcjami dotyczącymi zapobiegania oraz leczenia nudności i wymiotów. Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością transferazy urydynowo-difosfoglukuronianowej (ang. uridine diphosphate-glucuronosyl transferase, UGT1A1) SN-38 (mała część cząsteczki sacytuzumabu gowitekanu) jest metabolizowana za pośrednictwem transferazy urydynowo-difosfoglukuronianowej (UGT1A1). Genetyczne odmiany genu UGT1A1, takie jak allel UGT1A1*28, prowadzą do zmniejszonej aktywności enzymatycznej UGT1A1. Pacjenci, którzy są homozygotami pod względem allelu UGT1A1*28, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii, gorączki neutropenicznej i niedokrwistości oraz są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia innych działań niepożądanych po rozpoczęciu leczenia</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Enhertu® (trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [2] - interwencja wnioskowana	Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [124] - komparator
	<p>Należy doradzić mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym, aby stosowali skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu® i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®.</p> <p><u>Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby</u> Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ metabolizm i wydalanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji inhibitora topoizomerazy I, DXd, produkt leczniczy Enhertu® należy podawać ostrożnie pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p>	<p>sacytuzumabem gowitekanu. Około 20% populacji rasy czarnej, 10% populacji rasy białej oraz 2% populacji wschodnio-azjatyckiej jest homozygotami pod względem allelu UGT1A1*28. W niektórych populacjach mogą być obecne allele o zmniejszonej aktywności, inne niż UGT1A1*28. Pacjentów ze znaną zmniejszoną aktywnością UGT1A1 należy ściśle monitorować pod kątem działań niepożądanych. Jeśli brak danych, określenie aktywności UGT1A1 nie jest konieczne, ponieważ postępowanie w przypadku działań niepożądanych, w tym modyfikacja zalecanej dawki, będzie takie samo dla wszystkich pacjentów.</p> <p><i>Toksyczność dla zarodka i płodu</i> Ze względu na mechanizm działania sacytuzumab gowitekan może powodować teratogenność i (lub) śmiertelność zarodka i płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. Sacytuzumab gowitekan zawiera genotoksyczny składnik SN-38 i działa na szybko dzielące się komórki. Kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia sacytuzumabem gowitekanu należy zweryfikować czy kobieta nie jest w ciąży.</p> <p><i>Sód</i> Ten produkt leczniczy będzie następnie przygotowywany do podania z roztworem zawierającym sód i należy to rozważyć w odniesieniu do całkowitej zawartości sodu ze wszystkich źródeł, które zostaną podane pacjentowi w ciągu doby.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Jednoczesne podawanie z rytonawirem, inhibitorem OATP1B, CYP3A i P-gp, lub z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A i P-gp, nie powodowało istotnego klinicznie (około 10-20%) zwiększenia ekspozycji na trastuzumab derukstekan lub uwolniony inhibitor topoizomerazy I, DXd. Nie ma konieczności dostosowania dawki podczas jednoczesnego podawania trastuzumabu derukstekanu z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami transporterów CYP3A, OATP1B lub P-gp</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p><i>Inhibitory UGT1A1</i> Jednoczesne podawanie sacytuzumabu gowitekanu z inhibitorami UGT1A1 może zwiększać częstość występowania działań niepożądanych wskutek potencjalnego zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na SN-38. Należy zachować ostrożność podczas stosowania sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów otrzymujących inhibitory UGT1A1 [np. propofol, ketokonazol, inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)].</p> <p><i>Induktory UGT1A1</i> Ekspozycja na SN-38 może ulec zmniejszeniu u pacjentów przyjmujących jednocześnie induktory enzymu UGT1A1. Należy zachować ostrożność podczas stosowania sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów otrzymujących induktory UGT1A1 (np. karbamazepinę, fenytoinę, ryfampicynę, rytonawir, typranawir). Analiza ograniczonych danych pochodzących od pacjentów otrzymujących inhibitory (n=16) lub induktory (n=5) UGT1A1 podczas leczenia sacytuzumabem</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Enhertu® (trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [2] - interwencja wnioskowana	Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [124] - komparator
		gowitekanem wskazuje, że ekspozycja na wolny SN-38 u tych pacjentów była porównywalna do ekspozycji u pacjentów, którzy nie otrzymywali inhibitora ani induktora UGT1A1.
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<p><u>Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja u kobiet i mężczyzn</u> U kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu® ustalić status ciąży.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®. Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu® i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®.</p> <p><u>Ciąża</u> Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enhertu® u kobiet w okresie ciąży. Trastuzumab, antagonist receptor HER2, może jednak spowodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. W doniesieniach po wprowadzeniu do obrotu stosowanie trastuzumabu, antagonisty receptora HER2, w okresie ciąży powodowało przypadki małowodzia, objawiające się śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami kostnymi i zgonem noworodka. Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania, inhibitor topoizomerazy I, składnik produktu leczniczego Enhertu®, DXd, może również powodować uszkodzenie zarodka i płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Enhertu® kobietom w ciąży, a pacjentki należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu przed zajściem w ciążę. Kobiety, które zająd w ciążę, muszą natychmiast skontaktować się z lekarzem. U kobiet, które zająd w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Enhertu® lub w ciągu 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®, zaleca się ściśle monitorowanie.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> Nie wiadomo, czy trastuzumab derukstekan przenika do mleka ludzkiego. Ludzka immunoglobulina IgG wydzielana jest do mleka kobiecego, a możliwość wchłaniania i wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowlęcia nie jest znana. Z tego względu kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu® ani przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Enhertu®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p>	<p><u>Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn oraz kobiet</u> W trakcie leczenia i co najmniej przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. W trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki sacytuzumabu gowitekanu pacjenci, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji.</p> <p><u>Ciąża</u> Brak dostępnych danych dotyczących stosowania sacytuzumabu gowitekanu u kobiet w ciąży. Jednakże, ze względu na mechanizm działania sacytuzumab gowitekan może powodować teratogenność i (lub) śmiertelność zarodka i płodu, jeśli zostanie podany w okresie ciąży. Sacytuzumab gowitekan zawiera genotoksyczny składnik SN-38 i działa na szybko dzielące się komórki. Sacytuzumabu gowitekanu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga leczenia sacytuzumabem gowitekanem. U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia sacytuzumabem gowitekanem należy zweryfikować czy kobieta nie jest w ciąży. Kobiety, które zająd w ciążę, muszą niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> Nie wiadomo, czy sacytuzumab gowitekan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionych piersią noworodków/niemowląt. W trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki sacytuzumabu gowitekanu należy zaprzestać karmienia piersią.</p> <p><u>Płodność</u> Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach sacytuzumab gowitekan może wpływać negatywnie na płodność u kobiet w wieku rozrodczym. Nie ma dostępnych danych pochodzących od ludzi dotyczących wpływu sacytuzumabu gowitekanu na płodność.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Enhertu® (trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [2] - interwencja wnioskowana	Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [124] - komparator
	<p><u>Plodność</u></p> <p>Nie przeprowadzono specjalnych badań płodności z trastuzumabem derukstekanem. Wyniki badań toksyczności na zwierzętach wykazały, że produkt leczniczy Enhertu® może upośledzać funkcje rozrodcze i płodność samców. Nie wiadomo, czy trastuzumab derukstekan lub jego metabolity znajdują się w osoczu nasienia. Przed rozpoczęciem leczenia należy poradzić pacjentom płci męskiej, aby zasięgnęli porady w zakresie przechowywania nasienia. Mężczyźni nie mogą zamrażać ani oddawać nasienia przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®.</p>	
Działania niepożądane	<p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u> <i>Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg</i></p> <p>Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu® oceniano w zbiorczej analizie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu® 5,4 mg/kg (n = 1449) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 9,6 miesiąca (zakres od 0,2 do 45,1 miesiąca).</p> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (74,6%), zmęczenie (56,5%), wymioty (41,6%), łysienie (37,5%), neutropenia (34,6%), zaparcia (34,6%), niedokrwistość (34,2%), zmniejszenie łaknienia (32,4%), biegunka (28,5%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (26,1%), bóle mięśniowo-szkieletowe (25,7%), małopłytkowość (24%) i leukopenia (23,5%).</p> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według kryteriów NCI-CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute</i>), wersja 5.0, były neutropenia (16,5%), niedokrwistość (9,4%), zmęczenie (8,1%), leukopenia (6,3%), nudności (5,8%), małopłytkowość (5%), limfopenia (4,8%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (3,6%), hipokaliemia (3,5%), wymioty (2,6%), biegunka (2%), zmniejszenie łaknienia (1,7%), zapalenie płuc (1,4%) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (1,1%). U 1,3% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiąższowa choroba płuc (1%). Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 33,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu®. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania były neutropenia (13%), zmęczenie (4,8%), niedokrwistość (4,6%), leukopenia (3,7%), małopłytkowość (3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (2,6%) i śródmiąższowa choroba płuc (2,4%). Dawkę zmniejszono u 20,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu®.</p>	<p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem to: neutropenia (67,6%), nudności (62,6%), biegunka (62,5%), zmęczenie (61,5%), łysienie (45,6%), niedokrwistość (40,7%), zaparcia (36,2%), wymioty (33,6%), zmniejszony apetyt (25,7%), duszność (22,1%) oraz ból brzucha (20,2%).</p> <p>Najczęściej występujące działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego to: neutropenia (50,7%), leukopenia (10,5%), biegunka (10,3%), niedokrwistość (9,3%), zmęczenie (6,8%), gorączka neutropeniczna (6,1%), hipofosfatemia (4,2%), duszność (3,1%), limfopenia (2,9%), ból brzucha (2,8%), nudności (2,8%), wymioty (2,5%), hipokaliemia (2,5%), zapalenie płuc (2,3%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (2,2%).</p> <p>Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem to: gorączka neutropeniczna (4,8%), biegunka (3,9%), neutropenia (2,6%) oraz zapalenie płuc (2%).</p> <p>Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [124].</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Enhertu® (trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [2] - interwencja wnioskowana	Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [124] - komparator
	<p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były nudności (4,8%), zmęczenie (4,8%), neutropenia (3,2%) i małopłytkowość (2,1%). Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 12,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu®. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc (8,8%).</p> <p><i>Produkt leczniczy Enhertu 6,4 mg/kg</i></p> <p>Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu® oceniano w zbiorczej analizie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 6,4 mg/kg (n = 619) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 5,6 miesiąca (zakres od 0,7 do 41 miesięcy).</p> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (71,1%), zmęczenie (58,8%), zmniejszenie łaknienia (53,8%), niedokrwistość (43,5%), neutropenia (42,2%), wymioty (39,1%), biegunka (35,5%), łysienie (35,5%), zaparcia (31,8%), małopłytkowość (30,5%), leukopenia (28,3%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (23,7%).</p> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według kryteriów NCI-CTCAE, wersja 5.0, były neutropenia (27,9%), niedokrwistość (23,1%), leukopenia (12,9%), małopłytkowość (9%), zmęczenie (8,2%), zmniejszenie łaknienia (8,1%), limfopenia (7,4%), nudności (5,8%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (4,7%), hipokaliemia (4,2%), zapalenie płuc (2,9%), gorączka neutropeniczna (2,9%), wymioty (2,4%), biegunka (2,1%), zmniejszenie masy ciała (2,1%), zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi (1,8%), śródmiąższowa choroba płuc (1,6%), duszność (1,3%) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (1,1%). U 2,6% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiąższowa choroba płuc (1,9%).</p> <p>Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 39,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania były neutropenia (16%), niedokrwistość (7,8%), zmęczenie (5,5%), leukopenia (4%), zmniejszenie łaknienia (4%), śródmiąższowa choroba płuc (3,9%), zapalenie płuc (3,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,6%) i małopłytkowość (2,7%). Dawkę zmniejszono u 30,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu®. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były: zmęczenie (10,7%), nudności (6,5%), neutropenia (6,1%), zmniejszenie łaknienia (5,7%) i małopłytkowość (2,9%). Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 17% pacjentów leczonych produktem</p>	

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Enhertu® (trastuzumab derukstekan, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [2] - interwencja wnioskowana	Trodelvy® (sacytuzumab gowitekan proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [124] - komparator
	<p>leczniczym Enhertu®. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc (12,4%). U pacjentów z rakiem żołądka leczonych produktem leczniczym Enhertu® w dawce 6,4 mg/kg (n = 229), u 25,3% przetoczono krew w ciągu 28 dni od wystąpienia niedokrwistości lub małopłytkowości. Przetoczenie krwi przeprowadzono przede wszystkim z powodu niedokrwistości.</p> <p>Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [2] jak również zostanie przedstawiony w Analizie Klinicznej.</p>	
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	<p>Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C). Nie zamrażać. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu znajduje się w ChPL [2].</p>	<p>Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Warunki przechowywania po rekonstytucji i rozcieńczeniu produktu leczniczego znajdują się w ChPL Trodelvy®</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Daiichi Sankyo Europe GmbH Zielstattstrasse 48 81379 Munich Niemcy</p>	<p>Gilead Sciences Ireland UC Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irlandia</p>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/20/1508/001</p>	<p>EU/1/21/1592/001</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 stycznia 2021 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 października 2022</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2021</p>
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania</p>	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania</p>

Tabela 31. Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi® (paklitaksel) oraz produktu leczniczego Capecitabine Accord® (kapecytabina).

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Paclitaxel Kabi® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [125] - komparator	Capecitabine Accord® (kapecytabina, tabletki powlekane 150 mg) [126] - komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, taksoidy, kod ATC: L01C D01.	Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyk (antymetabolit), kod ATC: L01BC06
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przejrzysty, lekko żółtawy roztwór. 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 6 mg paklitakselu.	Tabletka powlekana Lek Capecitabine Accord, 150 mg, tabletki powlekane: jasnobrzoskwiniowe, podłużne, dwustronnie wypukłe, powlekane tabletki, o wymiarach 11,4 mm x 5,3 mm, z oznaczeniem „150” wytłoczonym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie. Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg kapecytabiny. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 7 mg bezwodnej laktazy
Mechanizm działania	Paklitaksel jest nowym lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje je zapobiegając ich depolimeryzacji. Wynikiem tego działania jest zahamowanie prawidłowej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, niezbędnej dla podstawowych czynności komórki związanej z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo paklitaksel powoduje powstanie nieprawidłowych agregatów lub skupisk mikrotubul w trakcie całego cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.	Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel. Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyrydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.
Wskazania do stosowania	Rak jajnika: w leczeniu pierwszego rzutu, Paclitaxel Kabi jest wskazany w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm) po wcześniejszej laparotomii. W leczeniu drugiego rzutu, Paclitaxel Kabi jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami, w przypadkach, w których leczenie standardowe oparte na schematach zawierających platynę okazało się nieskuteczne.	Produkt Capecitabine Accord jest wskazany w leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa). Produkt Capecitabine Accord jest wskazany w leczeniu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Paclitaxel Kabi® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [125] - komparator	Capecitabine Accord® (kapecytabina, tabletki powlekane 150 mg) [126] - komparator
	<p>Rak piersi: Paclitaxel Kabi jest wskazany w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, u chorych po standardowej terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie uzupełniające produktem Paclitaxel Kabi powinno być rozpatrywane jako alternatywa do przedłużonej terapii AC.</p> <p>Paclitaxel Kabi® jest wskazany w początkowym leczeniu miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych postaci raka piersi albo w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można stosować antracyklinę, albo w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2 - receptorów ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+, oznaczanym w badaniu immunohistochemicznym i u których stosowanie antracyklin jest niewskazane.</p> <p>Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: Paclitaxel Kabi w skojarzeniu z cisplatyną, jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.</p> <p>Mięsak Kaposi'ego u chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS): Paclitaxel Kabi jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym mięsakiem Kaposi'ego związanym z AIDS, u których wstępna terapia antracyklinami liposomalnymi okazała się nieskuteczna.</p>	<p>Produkt Capecitabine Accord jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny.</p> <p>Produkt Capecitabine Accord w skojarzeniu z docetakselem wskazany jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny. Produkt Capecitabine Accord jest również wskazany w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p>Przed podaniem produktu leczniczego Paclitaxel Kabi, u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi i antagonistami receptora H2.</p> <p>Paclitaxel w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji musi zostać rozcieńczony przed użyciem powinien być podawany tylko dożylnie.</p> <p>Paclitaxel Kabi powinien być podawany przez filtr wewnętrzny z membraną o średnicy porów $\leq 0,22 \mu\text{m}$.</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu raka jajnika: chociaż inne schematy dawkowania są w trakcie badań, zaleca się podawanie skojarzonego leczenia produktu leczniczego Paclitaxel Kabi z cisplatyną. W zależności od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwa sposoby dawkowania produktu leczniczego Paclitaxel Kabi: Paclitaxel Kabi 175 mg/m² pc. podawany dożylnie przez 3 godziny, z następującym po nim podaniem cisplatyny w dawce 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie lub Paclitaxel Kabi w dawce 135 mg/m² pc. w 24-godzinym wlewie dożylnym z</p>	<p>Produkt Capecitabine Accord powinien być przepisywany tylko przez wykwalifikowanych lekarzy doświadczonych w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki produktu Capecitabine Accord w zależności od powierzchni ciała dla dawek początkowych 1250 mg/m² pc. oraz 1000 mg/m² pc.</p> <p>Monoterapia</p> <p>Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy oraz rak piersi W monoterapii zalecana dawka początkowa kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy, raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami oraz chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m² pc. podawana 2 razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m² pc.) przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 miesięcy.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Paclitaxel Kabi® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [125] - komparator	Capecitabine Accord® (kapecytabina, tabletki powlekane 150 mg) [126] - komparator
	<p>następującym po nim podaniem cisplatyny 75 mg/m² pc. z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p>Leczenie drugiego rzutu raka jajnika: zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 175 mg/m² pc. podawana w ciągu trzech godzin z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między cyklami leczenia.</p> <p>Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) raka piersi: zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 175 mg/m² pc. podawana w ciągu trzech godzin z 3-tygodniowymi przerwami podczas 4 cykli leczenia, po terapii AC.</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu raka piersi: jeśli Paclitaxel Kabi jest stosowany w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m² pc.) powinien być stosowany 24 godziny po doksorubicynie. Zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 220 mg/m² pc. podawana dożylnie w ciągu trzech godzin, z 3-tygodniowymi przerwami pomiędzy cyklami leczenia.</p> <p>W skojarzeniu z trastuzumabem, zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 175 mg/m² pc. podawanego dożylnie w ciągu trzech godzin z 3-tygodniowymi odstępami pomiędzy cyklami leczenia. Paclitaxel Kabi w skojarzeniu z trastuzumabem może być podany we wlewie następnego dnia po pierwszej dawce trastuzumabu lub bezpośrednio po kolejnej dawce trastuzumabu, jeśli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana.</p> <p>Leczenie drugiego rzutu raka piersi: zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 175 mg/m² pc. podawana w ciągu trzech godzin z 3-tygodniowymi przerwami między kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p>Leczenie zaawansowanych postaci niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP): zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 175 mg/m² pc. podawana w ciągu trzech godzin, a następnie podanie cisplatyny w dawce 80 mg/m² pc., z 3-tygodniowymi przerwami między cyklami leczenia.</p> <p>Leczenie mięsaka Kaposi'ego związanego z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS): zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 100 mg/m² pc. podawana w 3-godzinym wlewie dożylnym co dwa tygodnie. Kolejne dawki produktu leczniczego Paclitaxel Kabi należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta.</p> <p>Produktu leczniczego Paclitaxel Kabi nie należy podawać ponownie do czasu, aż</p>	<p>Leczenie skojarzone Rak okrężnicy oraz rak żołądka</p> <p>W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800-1000 mg/m² pc, przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m² pc. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy.</p> <p>Dołączenie do schematu leczenia skojarzonego czynników biologicznych nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej kapecytabiny. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i cisplatyną przed podaniem cisplatyny należy zastosować wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cisplatyny. U pacjentów, którzy otrzymują kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatyną, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego oksaliplatyny, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji. Czas trwania leczenia uzupełniającego u chorych na raka okrężnicy w stadium III powinien wynosić 6 miesięcy.</p> <p>Rak piersi</p> <p>W przypadku kojarzenia z docetakselem, zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w 1 godzinym wlewie dożylnym powtarzany co 3 tygodnie. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i docetakselem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego docetakselu.</p> <p>Szczegółowe obliczenia dawki kapecytabiny i dostosowywania dawkowania przedstawiono w ChPL [126]</p> <p>Dostosowanie dawkowania w szczególnych grupach chorych</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby: brak dostatecznych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leku u pacjentów z niewydolnością wątroby nie pozwala na podanie zaleceń modyfikacji dawek. Brak również informacji na temat stosowania leku w przypadku uszkodzenia wątroby w marskości lub zapalenia wątroby.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Paclitaxel Kabi® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [125] - komparator	Capecitabine Accord® (kapecytabina, tabletki powlekane 150 mg) [126] - komparator
	<p>liczba neutrofilów nie osiągnie wartości $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego) i liczba płytek krwi nie osiągnie wartości $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). U pacjentów z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów $< 0,5 \times 10^9/l$ utrzymująca się przez 7 dni lub dłużej) lub ciężką neuropatią obwodową, należy w kolejnych cyklach leczenia zmniejszyć dawkę leku o 20% (25% dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego).</p> <p style="text-align: center;"><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Paclitaxel Kabi u dzieci w wieku poniżej 18 lat, dlatego też nie zaleca się stosowania paklitakselu w tej grupie wiekowej.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u></p> <p>Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby nie należy leczyć paklitakselem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i dlatego brak wystarczających danych dotyczących dawkowania.</p>	<p>Zaburzenia czynności nerek: kapecytabina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min [Cockcroft i Gault] w momencie planowania leczenia). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min w momencie planowania leczenia) jest zwiększona w porównaniu z całością populacji. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania leczenia, wskazane jest obniżenie dawki leku do 75% dawki początkowej 1250 mg/m². U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania, nie ma potrzeby obniżania dawki leku dla dawki początkowej 1000 mg/m². U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 51-80 ml/min w momencie planowania leczenia) nie jest wymagana modyfikacja dawkowania leku. Zaleca się uważne monitorowanie i natychmiastowe przerwanie leczenia, jeśli u chorego wystąpią objawy niepożądane stopnia 2., 3. lub 4. z odpowiednią modyfikacją dawki leku zgodnie z przedstawioną powyżej tabelą 3. Jeśli obliczony klirens kreatyniny zmniejszy się podczas leczenia poniżej 30 ml/min, należy przerwać stosowanie produktu Capecitabine Accord. Modyfikacje dawek w przypadku zaburzeń czynności nerek dotyczą zarówno leczenia w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci w wieku podeszłym:</u></p> <p>W przypadku monoterapii kapecytabiną nie ma potrzeby obniżania dawki początkowej leku u pacjentów w wieku podeszłym. Stwierdzono jednak częstsze występowanie działań niepożądanych związanych z lekiem o nasileniu 3. lub 4. stopnia u pacjentów w wieku ≥ 60 lat, niż u pacjentów młodszych. Gdy kapecytabina była stosowana w skojarzeniu z innymi lekami, u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) częściej występowały niepożądane reakcje na lek stopnia 3. i 4., w tym reakcje powodujące konieczność przerwania leczenia, w porównaniu do pacjentów młodszych. Zaleca się staranne kontrolowanie przebiegu leczenia pacjentów w wieku ≥ 60 lat.</p> <p>- W leczeniu skojarzonym z docetakselem: u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, stwierdzono częstsze występowanie poważnych działań niepożądanych oraz objawów 3. i 4. stopnia. W przypadku pacjentów w wieku powyżej 60 lat zalecane jest zmniejszenie początkowej dawki kapecytabiny do 75% (950 mg/m² pc. dwa razy na dobę). Jeżeli nie obserwuje się działań niepożądanych u pacjentów w wieku powyżej 60 lat po zastosowaniu zmniejszonej dawki początkowej kapecytabiny w skojarzonym leczeniu z docetakselem, to dawkę kapecytabiny można ostrożnie zwiększyć do 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Paclitaxel Kabi® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [125] - komparator	Capecitabine Accord® (kapecytabina, tabletki powlekane 150 mg) [126] - komparator
		<p>- W leczeniu skojarzonym z irynotekaniem: u pacjentów w wieku powyżej 65 lat zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m² dwa razy na dobę.</p> <p>Dzieci i młodzież: Stosowanie produktu Capecitabine Accord u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: rak okrężnicy, jelita grubego, żołądka i piersi.</p> <p>Sposób podawania Produkt Capecitabine Accord, tabletki powlekane należy połykać, popijając wodą, w ciągu 30 minut po posiłku.</p>
Przeciwwskazania	<p>Paclitaxel Kabi jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką nadwrażliwością na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w szczególności rycynooleinian makrogoliglicerolu.</p> <p>Produktu leczniczego Paclitaxel Kabi nie należy podawać pacjentom z początkową liczbą neutrofilii <1,5x10⁹/l (<1x10⁹/l dla pacjentów z mięśniakiem Kaposi'ego).</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Paclitaxel Kabi jest przeciwwskazane w okresie laktacji. Paclitaxel Kabi jest przeciwwskazany również u pacjentów z mięśniakiem Kaposi'ego, u których występują równocześnie ciężkie, niepoddające się leczeniu zakażenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Wywiad obciążony ciężkimi i nietypowymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami, - Nadwrażliwość na kapecytabinę lub którykolwiek ze składników leku wymienionych w punkcie 6.1 lub fluorouracyl, - Wiadomy niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD), <ul style="list-style-type: none"> - Okres ciąży i laktacji, - Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia, - Ciężką niewydolność wątroby, - Ciężką niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), - Leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną, - Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów wykorzystywanych w kombinacji z kapecytabiną, wówczas takiego produktu nie należy stosować
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Paclitaxel Kabi powinien być podawany pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych leków chemioterapeutycznych. Ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do intensywnej terapii.</p> <p>Przed zastosowaniem produktu leczniczego Paclitaxel Kabi należy zastosować premedykację kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi oraz antagonistami receptora H2.</p> <p>Paclitaxel Kabi należy podać przed cisplatiną, w przypadku leczenia skojarzonego.</p> <p>Ciężkie reakcje nadwrażliwości (charakteryzujące się wymagającymi leczenia dusznością i niedociśnieniem, obrzękiem naczynioruchowym i uogólnioną pokrzywką) wystąpiły u <1% pacjentów otrzymujących paklitaksel po właściwej premedykacji. Reakcje tego typu są prawdopodobnie wywołane działaniem histaminy. Jeśli wystąpią objawy ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać wlew dożylny produktu leczniczego Paclitaxel Kabi,</p>	<p>Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki obejmują biegunkę, bóle brzucha, nudności, zapalenie jamy ustnej i zespół dłoniowo-podeszwowy (skórna reakcja rąk i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa). Większość działań niepożądanych jest odwracalna i nie jest wymagane stałe odstawienie leku, aczkolwiek podawanie kolejnych dawek może być wstrzymane lub dawki mogą być obniżone.</p> <p>Biegunka Pacjentów z ciężką biegunką należy dokładnie obserwować, a w przypadku odwodnienia, uzupełniać płyny i elektrolity. Może być stosowane standardowe leczenie przeciwbiegunkowe (np. loperamid). Biegunka 2. stopnia (wg NCIC CTC) oznacza 4 do 6 wypróżnień /dobę lub wypróżnienia w nocy, 3. stopnia oznacza 7-9 wypróżnień na dobę lub nietrzymanie stolca i zaburzenie wchłaniania. Biegunka 4. stopnia oznacza 10 lub więcej wypróżnień na dobę lub biegunkę krwawą, lub konieczność żywienia pozajelitowego. W razie konieczności należy zastosować zmniejszenie dawki.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Paclitaxel Kabi® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [125] - komparator	Capecitabine Accord® (kapecytabina, tabletki powlekane 150 mg) [126] - komparator
	<p>rozpocząć leczenie objawowe i nie podawać ponownie produktu leczniczego Paclitaxel Kabi pacjentowi.</p> <p>Zahamowanie czynności szpiku kostnego (głównie neutropenia) jest objawem toksyczności ograniczającym wielkość stosowanej dawki paklitakselu. W trakcie trwania terapii należy regularnie wykonywać morfologię krwi. Nie należy podawać leku pacjentowi, jeśli liczba neutrofilii nie osiągnie wartości $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego), a liczba płytek krwi nie osiągnie $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). W badaniach klinicznych większość pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego otrzymała czynnik stymulujący powstawanie granulocytów (G-CSF).</p> <p>Ciężkie zaburzenia w układzie przewodzącym serca opisywano rzadko w trakcie monoterapii paklitakselem. W przypadku wystąpienia istotnych zaburzeń w układzie przewodzącym serca należy wdrożyć odpowiednie leczenie, a w czasie kolejnych cykli leczenia produktem leczniczym Paclitaxel Kabi prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca. W czasie leczenia paklitakselem obserwowano niedociśnienie, nadciśnienie oraz bradykardię, zwykle bezobjawowe i niewymagające leczenia. W trakcie terapii produktem leczniczym Paclitaxel Kabi zalecane jest częste monitorowanie czynności życiowych, szczególnie podczas pierwszej godziny wlewu. Ciężkie zaburzenia czynności układu krążenia obserwowano częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca niż u pacjentów z rakiem piersi lub jajnika. Pojedynczy przypadek niewydolności serca związanej ze stosowaniem paklitakselu zaobserwowano w badaniu klinicznym mięsaka Kaposi'ego związanego z AIDS.</p> <p>Stosując Paclitaxel Kabi w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem w leczeniu początkowym raka piersi z przerzutami, należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie czynności serca.</p> <p>U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem powyższego leczenia skojarzonego należy przeprowadzić podstawowe badanie kardiologiczne z historią choroby, badaniem fizykalnym, EKG, ECHO i (lub) obrazowaniem techniką MUGA. Należy monitorować czynność serca podczas całego okresu leczenia (np. co 3 miesiące). Monitorowanie może pomóc w rozpoznaniu pacjentów, u których występują zaburzenia czynności serca. Lekarz prowadzący, podejmując decyzję o częstotliwości badania czynności komorowej serca powinien dokładnie ocenić skumulowaną dawkę antracykliny (mg/m² pc.). Jeśli badania wykazują osłabienie czynności serca, nawet bezobjawowe, lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić korzyści leczenia w porównaniu z możliwością wystąpienia uszkodzenia serca, włączając uszkodzenie nieodwracalne. Jeśli leczenie zostaje</p>	<p>Odwodnienie</p> <p>Należy zapobiegać wystąpieniu odwodnienia albo je korygować, jeśli wystąpi. U pacjentów z jadłowstrętem, astenią, nudnościami, wymiotami lub biegunką odwodnienie może wystąpić w szybkim tempie. W przypadku wystąpienia odwodnienia 2 stopnia (lub wyższego), podawanie kapecytabiny powinno zostać natychmiast przerwane, a nawodnienie skorygowane. Nie należy wznowiać leczenia, dopóki nawodnienie pacjenta nie będzie wystarczające, a czynnik, który wywołał odwodnienie, nie będzie skorygowany lub kontrolowany w sposób wystarczający. Zastosowana modyfikacja dawki powinna odpowiadać zdarzeniu niepożądanemu będącemu przyczyną odwodnienia.</p> <p>Zespół dłoniowo-podeszwowy (określany także jako skórna reakcja rąk i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, lub wywołany chemioterapią rumień kończynowy)</p> <p>Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 1. jest definiowany jako: drętwienie, zaburzenia czucia/przeczulica, mrowienie, bezbolesny obrzęk lub rumień rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort niezaburzający normalnej aktywności pacjenta. Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 2. to bolesny rumień i obrzęk rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort zaburzający codzienną aktywność pacjenta. Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 3. to wilgotne łuszczenie, owrzodzenia, pęcherze i duży ból rąk i (lub) stóp i (lub) ciężki dyskomfort uniemożliwiający pracę lub wykonywanie codziennych życiowych czynności. W przypadku wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego stopnia 2. lub 3. podawanie kapecytabiny powinno zostać przerwane do czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1. Po wystąpieniu zespołu dłoniowo-podeszwowego w stopniu 3, następane dawki leku powinny być obniżone. W przypadku leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatyną nie zaleca się stosowania witaminy B6 (pirydoksyna) w celu leczenia objawowego lub wtórnej profilaktyki zespołu dłoniowo-podeszwowego ze względu na doniesienia sugerujące, że taka terapia może zmniejszyć skuteczność cisplatyny.</p> <p>Kardiotoksyczność</p> <p>Kardiotoksyczność związana jest z leczeniem fluoropirymidynami i obejmuje takie jednostki kliniczne jak: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, wstrząs kardiogeny, nagły zgon i zmiany w zapisie EKG (w tym bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT). Wymienione działania niepożądane mogą wystąpić częściej u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie. Arytmie (w tym migotanie komór, częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes i bradykardia), dławica piersiowa, zawał serca, niewydolność</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Paclitaxel Kabi® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [125] - komparator	Capecitabine Accord® (kapecytabina, tabletki powlekane 150 mg) [126] - komparator
	<p>wprowadzone, monitorowanie czynności serca powinno być przeprowadzane częściej (np. co 1 - 2 cykle).</p> <p>W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin lub doksorubicyny. Chociaż neuropatia obwodowa występuje często, to rzadko dochodzi do rozwinięcia ciężkich jej postaci. W ciężkich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Paclitaxel Kabi w kolejnych cyklach leczenia o 20% (25% u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). Ciężka neurotoksyczność występuje częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i z rakiem jajnika poddanych chemioterapii pierwszego rzutu paklitakselem podanym w 3-godzinny wlew w skojarzeniu z cisplatyną, niż u pacjentów poddanych leczeniu paklitakselem lub cyklofosfamidem w monoterapii, po którym następnie podaje się cisplatynę.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby może zwiększać się ryzyko toksyczności, szczególnie mielosupresji III - IV stopnia. Nie ma dowodów na to, że toksyczność produktu leczniczego Paclitaxel Kabi zwiększa się po podaniu w 3-godzinny wlew dożylny u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby.</p> <p>Po podawaniu produktu leczniczego Paclitaxel Kabi w dłuższych wlewach dożylnych u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby może pojawić się zwiększona mielosupresja. Pacjenci powinni być dokładnie monitorowani w kierunku rozwoju głębokiej mielosupresji. Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić dostosowywanie dawek u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby.</p> <p>Brak danych dotyczących pacjentów z ciężką wyjściową cholestatą wątrobową. Nie należy podawać paklitakselu pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Podczas stosowania produktu leczniczego Paclitaxel Kabi, należy zwrócić szczególną uwagę, aby unikać dotętniczego podawania, ponieważ w badaniach miejscowej tolerancji przeprowadzonych na zwierzętach, po podaniu dotętnicznym obserwowano ciężkie odczyny tkankowe.</p> <p>Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy rzadko obserwowano, w tym u pacjentów, którzy nie otrzymywali równocześnie antybiotyków. Należy rozważyć tę reakcję w diagnozie różnicowej w przypadku wystąpienia ciężkiej lub uporczywej biegunki występującej w czasie lub krótko po zakończeniu leczenia paklitakselem.</p>	<p>mięśnia sercowego i kardiomiopatia były obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z wywiadem obciążonym ciężką chorobą serca, arytmia, chorobą wieńcową.</p> <p>Hipo- lub hiperkalcemia Hipo - lub hiperkalcemię opisywano u pacjentów leczonych kapecytabiną. Należy zachować ostrożność u pacjentów z uprzednio stwierdzoną hipo - lub hiperkalcemią.</p> <p>Choroby ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, np.: w przypadku występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub neuropatii.</p> <p>Cukrzyca lub zaburzenia elektrolitowe. Należy zachować ostrożność u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami elektrolitowymi, gdyż mogą one ulec nasileniu w czasie leczenia kapecytabiną. Leczenie lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny. W badaniu klinicznym interakcji lekowych z warfaryną, podawaną w pojedynczej dawce, stwierdzono znamienne zwiększenie średniego AUC (+57%) dla S-warfaryny. Wyniki te sugerują interakcję, najprawdopodobniej w wyniku zahamowania systemu izoenzymów 2C9 cytochromu P-450 przez kapecytabinę. Pacjenci otrzymujący jednoczesne leczenie kapecytabiną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny powinni mieć ściśle monitorowane parametry krzepnięcia (INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikowaną dawkę leku przeciwzakrzepowego.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby Wobec braku danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z niewydolnością wątroby, leczenie kapecytabiną chorych z łagodną do średnio nasiloną niewydolnością wątroby wymaga dokładnego monitorowania, bez względu na obecność lub nie, przerzutów w wątrobie. Leczenie kapecytabiną należy przerwać, jeśli związane z nim zwiększenie stężenia bilirubiny wyniesie więcej niż 3 razy GGN lub zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT) wyniesie więcej niż 2,5 razy GGN. Leczenie kapecytabiną w monoterapii można wznowić, gdy stężenie bilirubiny zmniejszy się $\leq 3 \times$ GGN lub gdy aktywność aminotransferaz wątrobowych zmniejszy się $\leq 2,5 \times$ GGN.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Paclitaxel Kabi® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [125] - komparator	Capecitabine Accord® (kapecytabina, tabletki powlekane 150 mg) [126] - komparator
	<p>Paclitaxel Kabi w skojarzeniu z radioterapią płuc, niezależnie od kolejności zastosowania, może przyczynić się do rozwoju śródmiąższowego zapalenia płuc.</p> <p>Pacjenci w wieku rozrodczym i (lub) ich partnerzy powinni stosować środki antykoncepcyjne przez okres co najmniej 6-ciu miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem.</p> <p>U pacjentów z mięśniakiem Kaposiego rzadko dochodzi do ciężkiego zapalenia błon śluzowych. Jeśli wystąpi ciężkie zapalenie błon śluzowych dawkę paklitakselu należy zmniejszyć o 25%. Produkt leczniczy zawiera 49,7% objętościowych etanolu (alkoholu). Może on wywierać szkodliwy wpływ na pacjentów uzależnionych od alkoholu. Należy uwzględnić to w przypadku dzieci oraz pacjentów z grupy dużego ryzyka, takich jak osoby z chorobami wątroby lub padaczką.</p> <p>Ponieważ Paclitaxel Kabi zawiera etanol (393 mg/ml), należy uwzględnić możliwość wpływu alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy i inne efekty jego działania.</p> <p>Produkt zawiera rycynoleinian makroglicerolu, który może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości.</p>	<p>Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) występują częściej w porównaniu do populacji ogólnej. Jako, że produkt leczniczy zawiera bezwodną laktozę jako substancję pomocniczą, lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Cymetydyna podawana w premedykacji nie wpływa na klirens paklitakselu. W zalecanym schemacie leczenia pierwszego rzutu chorych na raka jajnika, Paclitaxel Kabi należy podawać przed cisplatiną. Podawanie produktu leczniczego Paclitaxel Kabi przed cisplatiną powoduje, że profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Paclitaxel Kabi jest taki, jak w przypadku jego stosowania w monoterapii. W przypadku podania produktu leczniczego Paclitaxel Kabi po cisplatinie, u pacjentów obserwowano zwiększoną mielosupresję oraz zmniejszenie klirensu paklitakselu o około 20%. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Paclitaxel Kabi w skojarzeniu z cisplatiną zwiększa się ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w porównaniu z pacjentami przyjmującymi wyłącznie cisplatinę w terapii nowotworów ginekologicznych. Zalecanym schematem stosowania produktu leczniczego Paclitaxel Kabi w początkowym leczeniu przerzutowej postaci raka piersi jest podawanie produktu leczniczego Paclitaxel Kabi 24 godziny po doksorubicynie, ponieważ wydalanie doksorubicyny i jej aktywnych metabolitów może być zmniejszone, jeśli paklitaxel i doksorubicynę podaje się w mniejszych odstępach czasu. Metabolizm paklitakselu jest częściowo katalizowany przez izoenzymy CYP2C8 i 3A4 cytochromu P450. Badania kliniczne wykazały, że głównym szlakiem metabolicznym paklitakselu przy udziale izoenzymu CYP2C8 jest przemiana paklitakselu do 6α-hydroksypaklitakselu. Jednoczesne stosowanie ketokonazolu,</p>	<p>Badania dotyczące interakcji z innymi lekami było przeprowadzane tylko z udziałem dorosłych.</p> <p>Interakcje z innymi lekami</p> <p>Leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny: opisano zaburzenia krzepnięcia i(lub) krwawienia u pacjentów leczonych kapecytabiną jednocześnie przyjmujących leki i przeciwzakrzepowe i pochodne kumaryny takie jak warfaryna i fenoprokumon. Występowały one w okresie od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia kapecytabiną, jak również w kilku przypadkach w okresie jednego miesiąca po zakończeniu podawania kapecytabiny. W badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych, po podaniu pojedynczej dawki 20 mg warfaryny, leczenie kapecytabiną zwiększało AUC dla S-warfaryny o 57% z 91% zwiększeniem wartości INR. Ponieważ metabolizm R-warfaryny nie ulegał zmianie, wyniki te wskazują, że kapecytabina zmniejsza aktywność izoenzymu 2C9, ale nie ma wpływu na izoenzym 1A2 i 3A4. Pacjenci leczeni kapecytabiną przyjmujący jednocześnie leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, powinni mieć regularnie kontrolowane parametry krzepnięcia (PT lub INR) i odpowiednio zmodyfikowane dawki leków przeciwzakrzepowych.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Paclitaxel Kabi® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [125] - komparator	Capecitabine Accord® (kapecytabina, tabletki powlekane 150 mg) [126] - komparator
	<p>będącego znanym silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4, nie hamuje eliminacji paklitakselu, dlatego oba produkty mogą być stosowane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawkowania. Dalsze dane dotyczące możliwości interakcji paklitakselu z innymi substratami/inhibitorami izoenzymu CYP3A4 są ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania paklitakselu z lekami o znanych właściwościach hamujących (np. erytromycyna, fluoksetyna, gemfibrozyl) lub indukujących (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, efawirenz, newirapina) izoenzym CYP2C8 lub CYP3A4.</p> <p>Z badań z udziałem pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, u których stosowano leczenie skojarzone, wynika, że klirens paklitakselu był znacząco mniejszy w obecności nelfinawiru i rytonawiru, ale nie w obecności indynawiru. Nie ma wystarczających danych na temat interakcji z innymi inhibitorami proteazy. W konsekwencji paklitaxel powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy w leczeniu skojarzonym.</p>	<p>Fenytoina: w pojedynczych przypadkach stwierdzono podwyższony poziom fenytoiny w surowicy powodujący objawy zatrucia fenytoiną u chorych leczonych jednocześnie kapecytabiną i fenytoiną. U pacjentów leczonych jednocześnie fenytoiną i kapecytabiną wymagane jest regularne monitorowanie stężenia fenytoiny w surowicy.</p> <p>Kwas foliowy: wyniki badania, nad jednoczesnym podawaniem kapecytabiny i kwasu foliowego wykazały, że kwas foliowy nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę kapecytabiny i jego metabolitów. Jednakże kwas foliowy ma wpływ na farmakodynamikę kapecytabiny i może nasilać jego toksyczność: maksymalna dawka tolerowana (MTD) kapecytabiny podawanego w monoterapii sposobem „z przerwami” wynosi 3000 mg/m² pc. na dobę, podczas gdy tylko 2000 mg/m² pc. na dobę, gdy jest ona podawana jednocześnie z kwasem foliowym (30 mg doustnie dwa razy na dobę).</p> <p>Sorywudyna i pochodne: opisano istotną klinicznie interakcję między sorywudyną i 5-FU wynikającą z hamowania dehydrogenazy pirymidynowej przez sorywudynę. Interakcja ta prowadząca do zwiększonej toksyczności fluoropirymidyn, może spowodować zgon. Dlatego też kapecytabiny nie wolno stosować jednocześnie z sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna. Należy zachować odstęp co najmniej 4 tygodni pomiędzy zakończeniem leczenia sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna, a rozpoczęciem leczenia kapecytabiną.</p> <p>Leki zobojętniające: badano wpływ leków zobojętniających kwas solny zawierających wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu na farmakokinetykę kapecytabiny. Stwierdzono niewielki wzrost stężenia w osoczu kapecytabiny i jednego jej metabolitu (5'-DFCR); jednak nie stwierdzono wpływu na 3 główne metabolity (5'-DFUR, 5-FU i FBAL).</p> <p>Allopurinol: obserwowano interakcje między allopurinolem i 5-FU; z możliwym zmniejszeniem skuteczności 5-FU. Powinno się unikać jednoczesnego stosowania allopurinolu z kapecytabiną.</p> <p>Interakcja z cytochromem P-450: na temat informacji o potencjalnych interakcjach z izoenzymami 1A2, 2C9 i 3A4, patrz interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny.</p> <p>Interferon alfa: maksymalna tolerowana dawka (MTD) kapecytabiny podawanego jednocześnie z interferonem alfa-2a (3 mln. j.m./m² pc. na dobę)</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Paclitaxel Kabi® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [125] - komparator	Capecitabine Accord® (kapecytabina, tabletki powlekane 150 mg) [126] - komparator
		<p>wynosiła 2000 mg/m² pc. na dobę, w porównaniu do 3000 mg/m² pc. na dobę, gdy kapecytabina stosowany był w monoterapii.</p> <p>Radioterapia: maksymalna tolerowana dawka (MTD) kapecytabiny w monoterapii podawanego według schematu przerywanego wynosi 3000 mg/m² na dobę, natomiast w skojarzeniu z radioterapią raka odbytnicy wynosi ona 2000 mg/m² na dobę, gdy lek stosuje się sposób ciągły lub codziennie od poniedziałku do piątku w trakcie sześciotygodniowego kursu radioterapii.</p> <p>Oksaliplatyna: nie występowały żadne klinicznie istotne różnice w ekspozycji na kapecytabinę lub jej metabolity, wolną platynę lub całkowitą platynę, podczas podawania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną lub w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem.</p> <p>Bewacyzumab: nie obserwowano klinicznie istotnego działania bewacyzumabu na parametry farmakokinetyczne kapecytabiny lub jej metabolitów w obecności oksaliplatyny.</p> <p>Interakcje z pokarmem: we wszystkich badaniach klinicznych polecano pacjentom przyjmowanie kapecytabiny w ciągu 30 minut po posiłku. Ponieważ wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku zebrano w oparciu o ten sposób podawania zaleca się podawanie kapecytabiny bezpośrednio po posiłku. Jednoczesne spożywanie posiłku zmniejsza, jednakże wchłanianie kapecytabiny</p>
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<p><u>Ciąża</u></p> <p>Wiele badań wykazało działanie teratogenne, embriotoksyczne i mutagenne paklitakselu. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ produktu leczniczego Paclitaxel Kabi na zarodek i płód u królików oraz zmniejszenie płodności u szczurów. Brak danych dotyczących stosowania paklitakselu u kobiet w ciąży. Podobnie jak inne leki cytotoksyczne, Paclitaxel Kabi może powodować uszkodzenie płodu i dlatego nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne. Kobiety powinny być poinformowane o konieczności zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym Paclitaxel Kabi i o konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego o zajściu w ciążę w trakcie leczenia. Pacjentki i pacjenci w wieku rozrodczym i (lub) ich partnerzy powinni stosować antykoncepcję przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem. Mężczyźni powinni poszukać porady dotyczącej możliwości zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia paklitakselem ze względu na ryzyko wystąpienia bezpłodności.</p>	<p><u>Ciąża</u></p> <p>Nie prowadzono badań nad stosowaniem kapecytabiny u kobiet w ciąży; jednakże należy przyjąć, że kapecytabina podawany u kobiet w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej prowadzonych na zwierzętach kapecytabina powodowała wady i śmiertelne uszkodzenia zarodka. Skutki te przypisuje się pochodnym fluoropirymidynowym. Kapecytabiny nie należy stosować w czasie ciąży. Kobietom w okresie rozrodczym należy zalecać zapobieganie ciąży w trakcie leczenia kapecytabiną. Gdy pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia kapecytabiną, musi zostać poinformowana o zagrożeniu dla płodu.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie wiadomo czy kapecytabina przenika do mleka ludzkiego. U karmiących myszy stwierdzono znaczące ilości kapecytabiny i jej metabolitów w mleku. Zaleca się przerwanie karmienia w okresie leczenia kapecytabiną.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Paclitaxel Kabi® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [125] - komparator	Capecitabine Accord® (kapecytabina, tabletki powlekane 150 mg) [126] - komparator
	<p><u>Laktacja</u></p> <p>Nie wiadomo, czy paklitaksel jest wydzielany z mlekiem matki. Stosowanie produktu leczniczego Paclitaxel Kabi w okresie laktacji jest przeciwwskazane. Kobiety w trakcie terapii powinny zaprzestać karmienia piersią.</p>	
Działania niepożądane	<p>Jeśli nie podano inaczej, poniższe dane odnoszą się do wyników uzyskanych w badaniach klinicznych obejmujących 812 pacjentów z guzami litymi, którzy byli leczeni paklitakselem w monoterapii. Ze względu na specyficzność grupy pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, na końcu tego punktu przedstawiono specjalny akapit w oparciu o badania kliniczne z udziałem 107 pacjentów. Jeśli nie podano inaczej, to częstość i nasilenie opisanych działań niepożądanych były zazwyczaj podobne u pacjentów otrzymujących paklitaksel w leczeniu raka jajnika, raka piersi lub niedrobnokomórkowego raka płuc. Żaden z obserwowanych objawów toksyczności nie był wyraźnie zależny od wieku pacjentów.</p> <p>Najczęstszym działaniem niepożądanym było zahamowanie czynności szpiku. Ciężka neutropenia (<math>0,5 \times 10^9</math> komórek/l) występowała u 28% pacjentów, jednak nie była związana z epizodami gorączki. Jedynie u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała ≥ 7 dni. Trombocytopenię zaobserwowano u 11% pacjentów. U 3% pacjentów co najmniej raz w trakcie badania liczba płytek krwi osiągnęła najniższą wartość <math>< 50 \times 10^9</math>/l. Niedokrwistość obserwowano u 64% pacjentów, jednak tylko u 6% pacjentów miała ona ciężką postać (stężenie Hb <math>< 5</math> mmol/l). Częstość występowania i nasilenie objawów niedokrwistości były zależne od wyjściowego stężenia hemoglobiny.</p> <p>Neurotoksyczność, głównie neuropatia obwodowa, występowały częściej i miały cięższy przebieg u pacjentów, którym podano paklitaksel 175 mg/m² pc. w 3-godzinnym wlewie dożylnym (85% neurotoksyczność, 15% o ciężkim przebiegu) niż u pacjentów leczonych paklitakselem w dawce 135 mg/m² pc. w 24-godzinnym wlewie dożylnym (25% neuropatia obwodowa, 3% o ciężkim przebiegu) w skojarzeniu z cisplatyną. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i rakiem jajników leczonych paklitakselem podawanym w 3-godzinnym wlewie z następczym podaniem cisplatyny stwierdzono wyraźny wzrost częstości występowania ciężkiej neurotoksyczności.</p> <p>Neuropatia obwodowa może wystąpić już po pierwszym cyklu leczenia, a następnie ulegać nasileniu w miarę zwiększania ekspozycji na Paclitaxel Kabi. W nielicznych przypadkach neuropatia obwodowa była przyczyną przerwania leczenia z zastosowaniem paklitakselu. W ciągu kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem zwykle obserwowano poprawę lub ustąpienie objawów ze strony obwodowego układu nerwowego. Neuropatie będące następstwem wcześniejszego leczenia paklitakselem nie są przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Paclitaxel Kabi.</p>	<p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny jest oparty na danych pochodzących od ponad 3000 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub kapecytabiną w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. Profile bezpieczeństwa kapecytabiny stosowanego w monoterapii raka piersi z przerzutami, raka jelita grubego z przerzutami oraz w populacjach leczenia uzupełniającego raka jelita grubego są porównywalne. Szczegóły dotyczące dużych badań klinicznych, w tym schematy badań oraz ważniejsze wyniki w zakresie skuteczności.</p> <p>Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (ADR) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoxyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zaskrzepica/zatorowość.</p> <p>Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [126].</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Paclitaxel Kabi® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [125] - komparator	Capecitabine Accord® (kapecytabina, tabletki powlekane 150 mg) [126] - komparator
	<p>Bóle stawów lub ból mięśni występowały u 60% pacjentów i w przypadku 13% miały ciężkie nasilenie. Ciężkie reakcje nadwrażliwości zagrażające życiu (definiowane jako wymagające leczenia niedociśnienie, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania wymagające podawania leków rozszerzających oskrzela lub uogólniona pokrzywka) wystąpiły u dwóch pacjentów (<1%). U 34% pacjentów (17% wszystkich cykli leczenia) wystąpiły łagodne reakcje nadwrażliwości. Te łagodne reakcje, głównie uderzenia gorąca i wysypki, ani nie wymagały interwencji lekarskiej ani nie uniemożliwiały dalszego leczenia paklitakselem.</p> <p>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występujące podczas dożylnego podawania mogą spowodować obrzęk, ból, rumień oraz stwardnienie skóry w miejscu podania. Wynaczynienie może spowodować zapalenie tkanki łącznej. Obserwowano oddzielenie się i (lub) złuszczenie naskórka, czasem związane z wynaczynieniem. Może wystąpić przebarwienie skóry. Rzadko donoszono o reakcjach skórnych tzw. reakcjach „przypominających” w miejscach wcześniejszych wynaczynień po podaniu paklitakselu w innym miejscu. Obecnie nie jest znane specyficzne leczenie wynaczynień.</p> <p>Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [125].</p>	
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	<p>Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.</p>	<p>Blistry Aluminium – Aluminium Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.</p> <p>Blistry PVC/PVDC/Aluminium Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. ul. Hrubieszowska 2 01-209 Warszawa</p>	<p>Accord Healthcare S.L.U. World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona</p>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>18327</p>	<p>EU/1/12/762/001-003 EU/1/12/762/004-006 EU/1/12/762/019-021 EU/1/12/762/007-009 EU/1/12/762/010-012 EU/1/12/762/022-024 EU/1/12/762/013-015 EU/1/12/762/016-018</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Paclitaxel Kabi® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [125] - komparator	Capecitabine Accord® (kapecytabina, tabletki powlekane 150 mg) [126] - komparator
		EU/1/12/762/025-027
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.06.2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.05.2018 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 stycznia 2017

Tabela 32. Charakterystyka produktu leczniczego Gemcitabinum Accord® (gemcytabina) i Vinorelbine Accord® (winorelbina).

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml) [127] - komparator	Vinorelbine Accord® (winorelbina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [128] - komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05.	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe. Alkaloidy roślinne i inne produkty pochodzenia naturalnego. Alkaloidy Vinca i ich pochodne. Kod ATC: L01C A04
Postać farmaceutyczna	<p>Każdy ml koncentratu zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mg gemcytabiny.</p> <p>Każda fiołka o objętości 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 200 mg gemcytabiny.</p> <p>Każda fiołka o objętości 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1000 mg gemcytabiny.</p> <p>Każda fiołka o objętości 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1500 mg gemcytabiny.</p> <p>Każda fiołka o objętości 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 2000 mg gemcytabiny.</p> <p>Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml) sodu 440 mg/ml (44% w/v) etanolu bezwodnego</p> <p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.</p>	<p>1 ml roztworu zawiera 10 mg winorelbiny (w postaci winianu)</p> <p>Każda fiołka o objętości 1 ml zawiera łącznie 10 mg winorelbiny (w postaci winianu).</p> <p>Każda fiołka o objętości 5 ml zawiera łącznie 50 mg winorelbiny (w postaci winianu).</p> <p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny lub białozółty roztwór, bez widocznych cząstek stałych. pH roztworu w zakresie 3 -4 i osmolalność w zakresie 30-40 mOsm/kg.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml) [127] - komparator	Vinorelbine Accord® (winorelbina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [128] - komparator
	Klarowny, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH w zakresie od około 6 do 7,5 i osmolalności w zakresie od około 270 do 330 mOsm/l w stężeniu 0,1 mg/ml po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu.	
Mechanizm działania	<p>Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia). Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.</p>	<p>Winorelbina jest przeciwnowotworową substancją czynną z rodziny alkaloidów barwinka, ale w przeciwieństwie do wszystkich innych alkaloidów barwinka, jej część katarantynowa została strukturalnie zmodyfikowana. Na poziomie molekularnym, wpływa na dynamiczną równowagę tubuliny w mikrotubularnym układzie komórki.</p> <p>Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, wpływając na aksonalne mikrotubule tylko w dużym stężeniu. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza niż pod wpływem winkrystyny. Winorelbina blokuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub następnej mitozie.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</p> <p>Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.</p> <p>Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.</p> <p>Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub</p>	<p>Winorelbina jest wskazana do stosowania u osób dorosłych w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (w stadium IV), jeśli stosowanie chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanu nie powiodło się lub jest niewskazane, - niedrobnokomórkowego raka płuc (III lub IV stadium).

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml) [127] - komparator	Vinorelbine Accord® (winorelbina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [128] - komparator
	neoadiuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania.	
Dawkowanie i sposób podania	<p>Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.</p> <p><u>Zalecane dawkowanie</u> <i>Rak pęcherza moczowego</i> <i>Terapia skojarzona</i></p> <p>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 1000 mg/m² pc., we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m² pc. należy podać w 1. dniu cyklu po wlewie gemcytabiny lub w 2. Dniu każdego 28-dniowego cyklu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p><i>Rak trzustki</i></p> <p>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez okres do 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p><i>Niedrobnokomórkowy rak płuca</i> <i>Monoterapia</i></p> <p>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p><i>Terapia skojarzona</i></p> <p>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w</p>	<p>Winorelbina musi być podawana pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii.</p> <p><u>Dawkowanie</u> <i>Niedrobnokomórkowy rak płuca</i></p> <p>Zazwyczaj stosowana dawka winorelbiny w monoterapii to 25– 30 mg/m² pc, raz na tydzień. W terapii wielolekowej zwykle stosowana dawka (25 - 30 mg/m²) jest utrzymana, podczas gdy częstość podawania leku należy zmniejszyć, np. dzień 1. i 5. co 3 tygodnie lub dzień 1. i 8. co 3 tygodnie, zgodnie ze schematem leczenia.</p> <p><i>Rak piersi z przerzutami</i></p> <p>Zazwyczaj stosowana dawka to 25– 30 mg/m² pc, raz na tydzień. Maksymalna tolerowana dawka przypadająca na jedno podanie: 35,4 mg/m² pc. Maksymalna dawka całkowita przypadająca na jedno podanie: 60 mg.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>W trakcie stosowania winorelbiny w praktyce klinicznej nie stwierdzono żadnych istotnych różnic wśród pacjentów w podeszłym wieku, jeżeli chodzi o odsetek odpowiedzi, choć nie można wykluczyć większej wrażliwości u części tych pacjentów. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę winorelbiny.</p> <p><i>Modyfikacja dawki</i></p> <p>Metabolizm i klirens winorelbiny mają miejsce głównie w wątrobie: jedynie 18,5% zostaje wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Nie ma prospektywnych badań dotyczących wpływu zmian metabolizmu substancji czynnej na jej efekty farmakodynamiczne, w celu ustalenia wytycznych dotyczących zmniejszenia dawek winorelbiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i></p> <p>U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka winorelbiny nie ulega zmianie. Mimo to u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zastosowanie środka ostrożności w postaci zmniejszenia dawki do 20 mg/m² pc. i dokładnego kontrolowania parametrów hematologicznych.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</i></p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml) [127] - komparator	Vinorelbine Accord® (winorelbina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [128] - komparator
	<p>dawce 75 do 100 mg/m² pc. podawano raz na 3 tygodnie.</p> <p><i>Rak piersi</i> <i>Terapia skojarzona</i></p> <p>W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitaksellem zalecane jest podanie paklitakselu (175 mg/m² pc.) we wlewie dożylnym trwającym około 3 godziny w 1. dniu, a następnie podanie gemcytabiny (1250 mg/m² pc.) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21- dniowego cyklu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitaksellem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjentki powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek x 10⁶/l.</p> <p><i>Rak jajnika</i> <i>Terapia skojarzona</i></p> <p>Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną wynosi 1000 mg/m² pc., w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21- dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatinę, aż do uzyskania wartości pola pod krzywą AUC równej 4 mg/ml x min. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p><i>Sposób podawania</i></p> <p>Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynacznienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby</i></p> <p>Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)</i></p> <p>Gemcytabina jest dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nie ma dowodów wskazujących, że poza ogólnymi zaleceniami, konieczna jest</p>	<p>Nie ma farmakokinetycznych podstaw do zmniejszenia dawki winorelbiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie ma danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, dlatego podanie winorelbiny nie jest zalecane w tej grupie wiekowej.</p> <p><i>Sposób podawania</i></p> <p>Wyłącznie do podawania dożylnego z zastosowaniem aparatury do infuzji, po odpowiednim rozcieńczeniu. Podanie dokanałowe jest przeciwwskazane. Winorelbina może być podawana w powolnym bolusie (6-10 minut) po rozcieńczeniu w 20 -50 ml soli fizjologicznej lub w roztworze glukozy 50 mg/ml (5%) lub w postaci krótkiego wlewu (20– 30 minut) po rozcieńczeniu w 125 ml soli fizjologicznej lub w roztworze glukozy 50 mg/ml (5%). Po podaniu, żyła musi zawsze zostać przepłukana 250 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej.</p> <p>Przedawkowanie produktu Vinorelbine Accord może powodować hipoplazję szpiku kostnego, której czasem towarzyszy zakażenie, gorączka i porażenna niedrożność jelit.</p> <p>Postępowanie przy przedawkowaniu: Zaleca się ogólne leczenie podtrzymujące w połączeniu z przetoczeniem krwi i podaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania, zgodnie z kryterium lekarza.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml) [127] - komparator	Vinorelbine Accord® (winorelbina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [128] - komparator
	<p>modyfikacja dawki leku u osób w podeszłym wieku.</p> <p><i>Dzieci i młodzież (< 18 lat)</i></p> <p>Nie zaleca się stosowania gemcytabiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml.</p>	
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną i karmienie piersią.	<ul style="list-style-type: none"> - Podanie dokanałowe jest przeciwwskazane, - Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne alkaloidy barwinka lub którąkolwiek substancję pomocniczą, - Liczba granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/mm³ lub ciężkie zakażenie, trwające lub przebyte w ciągu ostatnich 2 tygodni, <ul style="list-style-type: none"> - Liczba płytek krwi poniżej 100 000/mm³, - Karmienie piersią. - Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, - W połączeniu ze szczepionką przeciw żółtej febrze.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Koncentrat gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymaga odpowiedniego rozcieńczenia przed użyciem. Stężenie gemcytabiny w koncentracie różni się od pozostałych produktów zawierających gemcytabinę.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml. Przedłużenie czasu wlewu i zwiększenie częstości podawania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.</p> <p style="text-align: center;"><u>Toksyczność hematologiczna</u></p>	<p style="text-align: center;"><u>Ostrzeżenia</u></p> <p>Winorelbina musi być podawana pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii.</p> <p>Winorelbine należy podawać wyłącznie dożylnie. Ponieważ hamowanie układu krwiotwórczego stanowi główne ryzyko związane z podawaniem produktu Vinorelbine Accord, podczas leczenia niezbędne jest ścisłe monitorowanie parametrów hematologicznych (oznaczanie stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi, neutrofilów i leukocytów, w pierwszym dniu każdego nowego podania).</p> <p>Głównym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę jest neutropenia. Działanie to nie kumuluje się, a najniższa wartość (nadir) jest osiągnięta pomiędzy 7 a 14 dniem leczenia i ustępuje szybko w ciągu 5-7 dni. Jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza niż 1500/mm³ i (lub) liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 000/mm³, leczenie należy wstrzymać do czasu</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml) [127] - komparator	Vinorelbine Accord® (winorelbina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [128] - komparator
	<p>Gemcytabina może powodować hamowanie czynności szpiku kostnego przebiegające z leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością. W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu należy oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów toksycznego wpływu produktu na szpik kostny należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia. Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko. Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając stosowanie gemcytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak w przypadku innych terapii cytotoksycznych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia skumulowanego działania hamującego czynność szpiku kostnego, jeśli leczenie gemcytabiną jest stosowane z inną chemioterapią.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</u> U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub u pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować zaostrzenie zaburzeń czynności wątroby. Należy okresowo wykonywać badania czynności nerek i wątroby (w tym testy wirusologiczne). Gemcytabiną należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić jednoznaczne zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów.</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie radioterapii</u> Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym, bądź równym 7 dni): zgłaszano występowanie objawów toksyczności.</p> <p><u>Żywe szczepionki</u> Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych gemcytabiną.</p> <p><u>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</u> Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń serca i (lub) naczyń krwionośnych, należy zachować szczególną ostrożność stosując gemcytabiną u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.</p>	<p>uzyskania prawidłowych wartości. Jeśli u pacjenta występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania.</p> <p><u>Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania</u> Należy zachować szczególną ostrożność podczas przepisywania tego produktu leczniczego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca w wywiadzie. Farmakokinetyka winorelbiny nie zmienia się u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Informacje dotyczące modyfikacji dawki w tej grupie pacjentów podano. Ze względu na niewielki klirens nerkowy, nie ma podstaw farmakokinetycznych do zmniejszenia dawki produktu Vinorelbine Accord u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie należy stosować produktu leczniczego Vinorelbine Accord w połączeniu z radioterapią, jeśli pole napromieniania obejmuje wątrobę.</p> <p>Szczególnie przeciwwskazane jest podawanie tego produktu leczniczego w przypadku stosowania szczepionki przeciw żółtej febrze. Jednoczesne stosowanie z innymi żywymi, atenuowanymi szczepionkami nie jest zalecane.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord z silnymi induktorami CYP3A4. Jednoczesne stosowanie fenytoiny (i wszystkich innych leków cytotoksycznych) oraz itrakonazolu (i wszystkich innych alkaloidów barwinka) nie jest zalecane.</p> <p>Należy bezwzględnie unikać kontaktu z oczami: istnieje ryzyko silnego podrażnienia, a nawet owrzodzenia rogówki, jeżeli produkt leczniczy jest rozpylany pod ciśnieniem. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek kontaktu, należy natychmiast przepłukać oko przy użyciu 0,9% roztworu (9 mg/ml) chlorku sodu oraz skontaktować się z okulistą.</p> <p>W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia skurczu oskrzeli w szczególności w przypadku jednoczesnego stosowania mitomycyny należy podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze. Pacjentów leczonych ambulatoryjnie należy poinformować, aby skontaktowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia duszności. W populacji japońskiej ze zwiększoną częstością występują przypadki śródmiąższowej choroby płuc. W tej populacji pacjentów należy w związku z tym zwrócić na to szczególną uwagę.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml) [127] - komparator	Vinorelbine Accord® (winorelbina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [128] - komparator
	<p><u>Powikłania płucne</u></p> <p>U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych - ARDS) o nieznannej etiologii. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> <u>Zespół hemolityczno-mocznicowy</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących gemcytabinę rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (HUS). HUS jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek ilości hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią i zwiększeniem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami.</p> <p><u>Wpływ na płodność</u></p> <p>W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy. Dlatego mężczyźni nie powinni starać się o dziecko podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6. miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę bezpłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia.</p> <p><u>Sód</u></p> <p>Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 206 mg (9 mmol) sodu w maksymalnej dziennej dawce (2250 mg). Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.</p> <p><u>Etanol</u></p> <p>Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Może to być szkodliwe u pacjentów cierpiących na alkoholizm i należy również wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką. Należy wziąć pod uwagę możliwe skutki dla ośrodkowego układu nerwowego i inne.</p>	

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml) [127] - komparator	Vinorelbine Accord® (winorelbina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [128] - komparator
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p><u>Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji.</u></p> <p>Radioterapia</p> <p>Stosowanie radioterapii (równocześnie z gemcytabiną lub w odstępie krótszym, bądź równym 7 dni) - Toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, w tym od dawki gemcytabiny, częstości jej podawania, dawki napromieniania, planowanej techniki radioterapii, rodzaju oraz objętości docelowej tkanki. Wyniki badań nieklinicznych i klinicznych wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość organizmu na promieniowanie jonizujące. W pojedynczym badaniu klinicznym, w którym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc stosowano do 6. Tygodni jednocześnie gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² pc. i napromienianie klatki piersiowej, obserwowano znaczną toksyczność, w tym ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu zapalenie błony śluzowej, głównie przełyku i płuc. Objawy te występowały zwłaszcza u pacjentów, którzy otrzymywali intensywną radioterapię (mediana dawki napromieniania 4795 cm³). Kolejne badania z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, sugerowały, że możliwe jest jednoczesne stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny z radioterapią z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniu II fazy. Przez 6. tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej (dawka napromieniania 66 Gy), gemcytabinę (cztery razy w dawce 600 mg/m² pc.) i cisplatinę (dwa razy w dawce 80 mg/m² pc.). Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu bezpiecznego, jednoczesnego stosowania gemcytabiny z radioterapią stosowaną w dawkach terapeutycznych we wszystkich typach nowotworów.</p> <p>Stosowanie gemcytabiny przed lub po radioterapii (w odstępie dłuższym niż 7 dni) - Analiza danych nie wykazała zwiększonej toksyczności po podaniu gemcytabiny pacjentom w odstępie dłuższym niż 7 dni przed lub po radioterapii, z wyjątkiem nawrotu objawów popromiennych. Z wyników badań wynika, że leczenie gemcytabiną można rozpocząć po ustąpieniu ciężkich powikłań po radioterapii, ale nie wcześniej niż tydzień po napromienianiu. Uszkodzenia popromienne w obrębie tkanek docelowych (np. zapalenie przełyku, zapalenie okrężnicy i zapalenie płuc) zgłaszano zarówno podczas jednoczesnego stosowania radioterapii z gemcytabiną jak również w przypadku stosowania radioterapii przed lub po gemcytabinie.</p> <p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi</p>	<p>Częste interakcje dla wszystkich leków cytotoksycznych:</p> <p>Ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepicy w przypadku nowotworów, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duża zmienność wewnątrzosobnicza dotycząca krzepnięcia krwi podczas chorób i możliwość występowania interakcji między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i chemioterapią przeciwnowotworową wymagają, w przypadku zastosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, zwiększenia częstości oznaczeń wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio).</p> <p>Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie: Szczepionka przeciw żółtej febrze: ryzyko śmiertelnej choroby ogólnoustrojowej.</p> <p>Niezalecane jednoczesne stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Żywe, atenuowane szczepionki, ryzyko potencjalnie śmiertelnej choroby ogólnoustrojowej. Ryzyko to jest większe u pacjentów, którzy są już poddawani immunosupresji z powodu choroby podstawowej. Jeśli jest to możliwe, zaleca się stosowanie szczepionek inaktywowanych (poliomyelitis). - Fenytoina: ryzyko nasilenia drgawek z powodu zmniejszenia wchłaniania żołądkowo-jelitowego fenytoiny przez lek cytotoksyczny lub zwiększone ryzyko toksyczności lub utrata skuteczności leku cytotoksycznego z powodu zwiększonego metabolizmu wątrobowego spowodowanego przez fenytoinę. - Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć: Cyklosporyna, takrolimus: nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji. <p>Interakcje swoiste dla alkaloidów barwinka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane: Itrakonazol: zwiększenie neurotoksyczności alkaloidów barwinka w wyniku zmniejszenia ich metabolizmu wątrobowego. - Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć: Mitomycyna C: zwiększone ryzyko skurczu oskrzeli i duszności. Odnotowano rzadkie przypadki śródmiąższowej choroby płuc. <p>W związku z tym, że alkaloidy barwinka są substratami glikoproteiny P i nie ma żadnych swoistych badań, konieczne jest zachowanie ostrożności w przypadku stosowania produktu Vinorelbine Accord z silnymi modyfikatorami tego transportera błonowego. Jednoczesne stosowanie z inhibitorami tego transportera (np. rytonawirem, klarytromycyną, cyklosporyną, werapamillem, chinidyną) lub induktorami (np. patrz lista induktorów CYP3A4) może wpływać na stężenie winorelbiny.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml) [127] - komparator	Vinorelbine Accord® (winorelbina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [128] - komparator
	<p>Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek, ze względu na ryzyko wystąpienia choroby ogólnoustrojowej mogącej prowadzić do zgonu, zwłaszcza w przypadku pacjentów z obniżoną odpornością. Zawartość alkoholu w produkcie leczniczym może mieć wpływ na działanie innych leków.</p>	<p>Interakcje swoiste dla winorelbiny:</p> <p>Leczenie skojarzone produktem Vinorelbine Accord i innymi lekami toksycznymi dla szpiku może nasilać działania niepożądane leków hamujących czynność szpiku kostnego. CYP3A4 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie produktu Vinorelbine Accord, toteż leczenie skojarzone z silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. ketokonazol, itraconazol, inhibitory proteazy HIV, erytromycyna, klarytromycyna, teltromycyna, nefazodon) może zwiększać stężenie winorelbiny w surowicy, a stosowanie jednocześnie z silnymi induktorami tego izoenzymu (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, ziele dziurawca) może zmniejszać stężenie winorelbiny w surowicy. Jednoczesne stosowanie produktu Vinorelbine Accord i cisplatyny wskazuje, że nie istnieją wzajemne interakcje między parametrami farmakokinetycznych podczas różnych cykli leczenia. Jednakże, częstość występowania granulocytopenii związanej z podawaniem produktu Vinorelbine Accord w połączeniu z cisplatiną jest większa, niż podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord w monoterapii. W jednym z przeprowadzonych badań klinicznych I fazy stwierdzono zwiększoną częstość występowania neutropenii III/IV stopnia, kiedy z winorelbina podawaną dożylnie stosowano lapatynib. W badaniu tym zalecana dawka winorelbiny podawanej dożylnie w 1. i 8. Dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia wyniosła 22,5 mg/m² pc., kiedy stosowana była w skojarzeniu z lapatynibem w dawce 1000 mg raz na dobę. Tego rodzaju skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności.</p>
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<p><u>Ciąża</u></p> <p>Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania gemcytabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Ze względu na wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach i mechanizm działania, nie należy stosować gemcytabiny w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Podczas leczenia gemcytabiną kobiety nie powinny zachodzić w ciążę. Należy zalecić pacjentkom, aby w przypadku zajścia w ciążę natychmiast poinformowały o tym lekarza.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie wiadomo czy gemcytabina przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć wystąpienia objawów niepożądanych u dzieci karmionych mlekiem matki. Podczas leczenia gemcytabiną należy zaprzestać karmienia piersią.</p> <p><u>Płodność</u></p>	<p><u>Ciąża</u></p> <p>Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania winorelbiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie embriotoksyczne i teratogenne. Na podstawie wyników badań na zwierzętach i badań farmakologicznego działania produktu leczniczego, podejrzewa się, że produkt powoduje poważne wady wrodzone, jeśli jest podawany w trakcie ciąży. Winorelbina jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia winorelbina. W przypadku istotnych wskazań, pacjentki w ciąży powinny odbyć konsultację lekarską dotyczącą ryzyka szkodliwych skutków dla dziecka. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy wziąć pod uwagę możliwość poradnictwa genetycznego.</p> <p><u>Kobiety w wieku rozrodczym</u></p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą być poinformowane o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i trzy miesiące po jego zakończeniu.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml) [127] - komparator	Vinorelbine Accord® (winorelbina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [128] - komparator
	<p>W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy. Dlatego mężczyźni nie powinni starać się o dziecko podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6. miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabiną bezpłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia.</p>	<p><i>Karmienie piersią</i></p> <p>Nie wiadomo, czy produkt przenika do mleka kobiecego. Przenikania winorelbiny do mleka nie oceniano w badaniach na zwierzętach. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią, toteż karmienie piersią musi zostać przerwane przed rozpoczęciem leczenia winorelbina.</p> <p><i>Płodność</i></p> <p>Winorelbina może mieć działanie genotoksyczne. Dlatego też mężczyznom, którzy są leczeni winorelbina, zaleca się, aby unikali poczęcia dzieci w czasie trwania leczenia i do 6 miesięcy (minimum 3 miesiące) po jego zakończeniu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia należy poradzić się odnośnie możliwości przechowania nasienia, ponieważ po leczeniu winorelbina istnieje ryzyko trwałej niepłodności.</p>
Działania niepożądane	<p>Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i fosfatazy zasadowej zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwiomocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc), uczuleniowa wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów.</p> <p>Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek. Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów.</p> <p>Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [127].</p>	<p>Działania niepożądane zgłaszane częściej niż sporadycznie, wymieniono poniżej i uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstotliwości występowania. Częstość definiowana jest w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych), według konwencji Modra dotyczącej częstości oraz klasyfikacji układów i narządów.</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi produktu są: zahamowanie czynności szpiku kostnego z neutropenią, niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne, toksyczność względem przewodu pokarmowego z nudnościami, wymiotami, zapaleniem jamy ustnej i zaparciami, przemijające zwiększenie parametrów czynnościowych wątroby, łysienie i miejscowe zapalenie żył.</p> <p>Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [128].</p>
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	<p>Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu lub rozcieńczeniu.</p>	<p>Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu.</p>
Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania	<p><u>Przygotowanie leku do stosowania</u></p> <p>Przy przygotowaniu i usuwaniu roztworu do infuzji należy przestrzegać standardowych zasad bezpieczeństwa dotyczących stosowania leków cytostatycznych. Przygotowanie roztworu do infuzji należy wykonywać w komorze ochronnej z użyciem ochronnych ubrań i rękawic. Jeżeli nie jest</p>	<p>Tylko odpowiednio przeszkolony personel może przygotowywać i podawać produkt Vinorelbine Accord. W celu uniknięcia narażenia personelu w ciąży należy zastosować odpowiednie środki ostrożności. Należy stosować odpowiednią odzież ochronną (okulary ochronne, rękawice jednorazowe, maseczkę na twarz i jednorazowe fartuchy). W celu uniknięcia wycieku roztworu</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml) [127] - komparator	Vinorelbine Accord® (winorelbina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [128] - komparator
produktu leczniczego do stosowania	<p>dostępna komora, należy dodatkowo zastosować maskę i okulary ochronne. W przypadku dostania się roztworu leku do oczu może dojść do ciężkiego podrażnienia. Należy natychmiast dokładnie spłukać oczy wodą. Jeżeli podrażnienie się utrzymuje należy skonsultować się z lekarzem. Jeżeli dojdzie do rozlania roztworu i kontaktu ze skórą należy dokładnie umyć skórę wodą.</p> <p style="text-align: center;"><u>Instrukcja rozcieńczenia</u></p> <p>Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierający substancji konserwujących jest jedynym zatwierdzonym rozcieńczalnikiem do rozcieńczenia koncentratu gemcytabiny.</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozcieńczenie roztworu gemcytabiny do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych. - koncentrat Gemcitabinum Accord przeznaczony do sporządzania roztworu do infuzji jest klarownym bezbarwnym do lekko żółtego roztworem o stężeniu 100 mg/ml gemcytabiny. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu przygotowanego z zastosowaniem maksymalnej dawki gemcytabiny (ok. 2,25 g) powinno wynosić w przybliżeniu od 0,1 do 9 mg/ml. Stężenia 4,5 mg/ml (uzyskane po użyciu 500ml rozcieńczalnika) do 9mg/ml (uzyskane po użyciu 250ml rozcieńczalnika) odpowiadają wartościom osmolarności odpowiednio od 1000 mOsmol/Kg do 1700 mOsmol/Kg. Rozcieńczony roztwór jest klarownym bezbarwnym do lekko żółtego roztworem. - przygotowywanie, przechowywanie oraz podawanie rozcieńczonego roztworu należy przeprowadzać przy użyciu sprzętu nie zawierającego PVC. <p style="text-align: center;"><u>Przygotowanie roztworu do infuzji</u></p> <p>Koncentrat Gemcitabinum Accord przeznaczony do przygotowania roztworu do infuzji zawiera 100 mg gemcytabiny w 1 ml roztworu koncentratu. Rozcieńczenia koncentratu należy dokonać tuż przed podaniem leku. Jeśli fiolki przechowywane są w lodówce należy przed użyciem odpowiednią liczbę opakowań z koncentratem pozostawić na 5 minut poniżej temperatury 25°C. W celu uzyskania wymaganej dawki dla jednego pacjenta konieczne może okazać się użycie więcej niż jednej fiolki. Należy z zachowaniem warunków aseptycznych pobrać roztwór gemcytabiny za pomocą wykalibrowanej strzykawki.</p>	<p>należy ostrożnie montować zestawy do infuzji ze strzykawkami (zaleca się stosowanie systemów połączeń Luer-lock). Należy ostrożnie obchodzić się z wydalnikami i wymiocinami.</p> <p>W przypadku rozlania lub wycieku należy dokładnie wytrzeć powierzchnię. Należy bezwzględnie unikać kontaktu roztworu z oczami. W razie dostania się leku do oczu należy natychmiast przemyć oczy roztworem soli fizjologicznej. Po zakończeniu przygotowania produktu leczniczego do użycia należy dokładnie oczyścić wszystkie powierzchnie narażone na kontakt z lekiem oraz umyć ręce i twarz. Nie stwierdzono niezgodności między produktem Vinorelbine Accord a fiolkami z przezroczystego szkła, workami poliwinylowymi (PCW) lub wykonanymi z octanu winylu oraz zestawami infuzyjnymi z drenem z PCW. Vinorelbine Accord może być podawany w powolnym bolusie (w ciągu 6 do 10 minut) po rozcieńczeniu w 20 do 50 ml roztworu soli fizjologicznej lub 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy. Po podaniu należy zawsze zastosować infuzję z co najmniej 250 ml soli fizjologicznej w celu przepłukania żyły.</p> <p>Vinorelbine Accord należy podawać wyłącznie dożylnie. Bardzo ważne jest, aby przed rozpoczęciem infuzji sprawdzić, czy kaniula jest prawidłowo umieszczona w żyłę. W przypadku wycieku produktu Vinorelbine Accord do okolicznych tkanek może wystąpić znaczne podrażnienie. Należy wówczas przerwać infuzję, przepłukać żyłę roztworem soli fizjologicznej, a pozostałą część dawki podać do innej żyły. W razie wynaczynienia, w celu zmniejszenia ryzyka zapalenia żył, należy podać dożylnie glikokortykoidy. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml) [127] - komparator	Vinorelbine Accord® (winorelbina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [128] - komparator
	<p>Wymaganą do podania objętość koncentratu gemcytabiny należy podawać z worka infuzyjnego zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu. Zawartość worka przed podaniem należy wymieszać ręcznie ruchem kołyszącym. Dalsze rozcieńczenie z użyciem tego samego rozcieńczalnika można przeprowadzić aż do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml. Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, roztwór gemcytabiny należy przed infuzją ocenić wizualnie na obecność cząstek stałych lub wystąpienie odbarwienia roztworu. W przypadku zaobserwowania cząstek stałych w roztworze nie należy go podawać pacjentowi. Przygotowany rozcieńczony roztwór gemcytabiny do infuzji jest do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.</p>	
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa</p>	<p>Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa</p>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20148	23739
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 17.05.2012/07.09.2017 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: 26.12.2018</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia: 15.02.2017</p>

9.2. KLASYFIKACJA RAKA PIERSI – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE

W poniższej tabeli przedstawiono uproszczone klasyfikacje nowotworów piersi według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Tabela 33. Uproszczona klasyfikacja nowotworów piersi według WHO [21].

Kategoria	Jednostka chorobowa
Łagodne nabłonkowe proliferacje i prekursorzy	Zwykła hiperplazja przewodowa Zmiany walcowatokomórkowe, włącznie z płaską atypią nabłonkową Atypowa hiperplazja przewodowa
Gruźlica i łagodne zmiany stwardniające	Gruźlica stwardniająca Gruźlica apokrynowa Gruźlica mikrogruczołowa Blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca
Gruźlice	Gruźlica cewkowa NOS Gruźlica przewodowa NOS Gruźlica mleczna
Guzy nabłonkowo-mięśniowo-nabłonkowe	Gruźlica wielopostaciowa <i>Adenomyoepithelioma</i> NOS <i>Adenomyoepithelioma</i> z rakiem Rak nabłonkowo-mięśniowonabłonkowy
Nowotwory brodawkowe	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
Naciekająca neoplazja zrazikowa	Atypowa hiperplazja zrazikowa Rak zrazikowy <i>in situ</i> NOS: - klasyczny rak zrazikowy <i>in situ</i> (Typ A i Typ B), - <i>Florid lobular carcinoma in situ</i> , - rak zrazikowy <i>in situ</i> , pleomorficzny
Rak przewodowy <i>in situ</i> (DCIS)	Rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS - DCIS z niskim stopniem jądrowym, - DCIS ze średnim stopniem jądrowym, - DCIS z wysokim stopniem jądrowym
Naciekający rak piersi	Rak naciekający przewodu NOS Rak onkocytny Rak bogatołuszczykowy Rak bogatoglikogenowy Rak łojowy Rak zrazikowy NOS Rak cewkowy Rak sitowy NOS Gruźlicorak śluzowy Torbielakogruźlicorak śluzowy NOS Rak mikrobrodawkowy naciekający piersi Gruźlicorak apokrynowy Rak metaplastyczny NOS
Nowotwory gładkie i typu gruczołu ślinowego	<i>Acinar cell carcinoma</i> <i>Adenoid cystic carcinoma</i> Klasyczny <i>adenoid cystic carcinoma</i> Lito-bazalny <i>adenoid cystic carcinoma</i> <i>Adenoid cystic carcinoma</i> z transformacją <i>high-grade</i> Rak wydzielniczy Rak mukoepidermalny Gruźlicorak polimorficzny (złośliwy <i>tumor mixtus</i>) Rak wysokokomórkowy z odwróconą polaryzacją
Nowotwory neuroendokrynne	Nowotwór neuroendokrynnny NOS Nowotwór neuroendokrynnny, stopień I lub II Rak neuroendokrynnny NOS

Kategoria	Jednostka chorobowa
	Tak neuroendokryny, drobnokomórkowy lub wielkomórkowy
Nowotwory włóknistonabłonkowe i błędniaki (<i>hamartoma</i>)	Błędniak (<i>hamartoma</i>) Gruzołakowłókniak NOS <i>Periductal stromal tumor</i> Guz liściasty NOS - łagodny, - graniczny, - złośliwy
Nowotwory brodawki piersiowej	<i>Syringoma</i> NOS Gruzołak brodawki piersiowej Choroba Pageta
Nowotwory mezenchymalne piersi	Nowotwory naczyniowe Nowotwory fibroblastyczne i miofibroblastyczne Nowotwory osłonek nerwów obwodowych Nowotwory mięśni gładkich Nowotwory komórek tłuszczowych Inne nowotwory mezenchymalne i stany nowotworopodobne
Nowotwory hematolimfoidalne piersi	<i>MALT 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	<i>Gynecomastia</i> <i>Florid gynecomastia</i> <i>Fibrus 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

NOS – nieokreślony inaczej (ang. *no otherwise specified*); MALT – tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową.

Poniżej krótko scharakteryzowano wybrane, najczęstsze typy morfologiczne raka piersi.

1. Przewodowy rak przedinwazyjny (ang. *Ductal carcinoma in situ*, DCIS)

Rak przedinwazyjny przewodowy piersi, inaczej rak wewnątrzprzewodowy (ang. *Ductal carcinoma in situ*, DCIS) to rozrost nowotworowy komórek nabłonka gruczołu piersiowego bez oznak naciekania podścieliska. Ze względu na ograniczenie do lokalizacji wewnątrz przewodów, gdzie nie ma naczyń krwionośnych i chłonnych, nowotwór ten nie ma zdolności naciekania i tworzenia przerzutów [4].

2. Zrazikowy rak przedinwazyjny

Rak zrazikowy piersi *in situ*, inaczej rak wewnątrzrazikowy (ang. *Carcinoma lobulare in situ*, LCIS) nie nacieka na tkanki znajdujące się poza błoną podstawną nabłonka. Ma jednolity obraz komórek, wykrywa się go przypadkowo w czasie badań diagnostycznych innych rozrostów [4].

3. Naciekający rak przewodowy

Wśród raków naciekających, przekraczających błonę podstawną nabłonka, najczęściej występuje (70-80%) rak naciekający przewodów NOS (ang. *No otherwise specified*), dawniej określany jako rak naciekający bez specjalnego typu (ang. *No special type; NST*) a wcześniej jako rak przewodowy [21]. Naciekający rak przewodowy piersi wiąże się z ryzykiem wystąpienia przerzutów – głównie do kości,

płuc i opłucnej, wątroby, mózgu, skóry i tkanek miękkich. W raku przewodowym naciekającym określa się stopień złośliwości histologicznej [4].

4. Naciekający rak zrazikowy

Naciekający rak zrazikowy piersi jest drugim co do częstości występowania typem mikroskopowym i stanowi 10-20% wszystkich przypadków raka piersi. Do innych mikroskopowych podtypów naciekającego raka piersi, stanowiących około 5% przypadków należą: rak cewkowy (tubularny), rak rdzeniasty, rak śluzowy, rak płaskonabłonkowy [4]. Podtypy te wykazują się dużo lepszym rokowaniem niż pozostałe naciekające postaci raka [21].

5. Rak zapalny

Zapalny rak piersi (ang. *Inflammatory breast cancer*, IBC) jest bardzo agresywną postacią raka, najczęściej o niepomyślnym rokowaniu. Obejmuje około 1% przypadków i występuje u kobiet statystycznie o 10 lat młodszych niż w większości przypadków inwazyjnego przewodowego raka piersi. Nazwa choroby jest związana z obrazem klinicznym (a nie z nieistniejącą w rzeczywistości etiologią zapalną); skóra piersi jest pogrubiała, zaczerwieniona, a obrzęk jest zauważalny i wyczuwalny. Chorobie towarzyszy bolesność piersi, gorączka oraz podwyższona liczba białych krwinek [11], [4].

Klasyfikacji raka piersi dokonuje się na podstawie badania klinicznego i obrazowego (klasyfikacja kliniczna) oraz badania mikroskopowego (klasyfikacja patologiczna), które jest bezwzględnym warunkiem rozpoczęcia terapii. Niemniej, klasyczna klasyfikacja morfologiczna nie oddaje w pełni charakteru nowotworu w odniesieniu do możliwego przebiegu choroby (rokowania) oraz odpowiedzi na określone leczenie [4].

Stopień zaawansowania raka piersi, w celu oceny rozmiaru i stopnia rozprzestrzeniania się guza, oceniany jest na podstawie klasyfikacji klinicznej TNM opracowanej przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) oraz *International Union Against Cancer* (IUAC) (Tabela 5). Pierwszy sposób oceny, określany jako anatomiczny, zalecany jest w krajach, w których nie ma możliwości oceny receptora estrogenowego (ER), progesteronowego (PgR) i receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) (Tabela 6). W krajach rozwiniętych, gdzie ocena czynników predykcyjnych jest dostępna, zalecane jest stosowanie prognostycznego stopnia zaawansowania klinicznego, w skład którego wchodzi dodatkowo ocena stopnia złośliwości, stan receptorów i ewentualnie profil molekularny Oncotype DX.

Analiza trzech cech choroby nowotworowej: wielkości guza pierwotnego – T (ang. *Tumor*), stan regionalnych węzłów chłonnych – N (ang. *Lymph nodes*) i brak lub obecność przerzutów odległych/wisceralnych – M (ang. *Metastasis*) pozwala na wyodrębnienie 5 stopni zaawansowania raka piersi: 0, I, II, III i IV [11], [4]. Cardoso i wsp. 2019 [12] stworzyli schemat grupowania poszczególnych stopni zaawansowania raka piersi (Tabela 7).

Tabela 34. Klasyfikacja TNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (2017) [21].

Klasyfikacja TNM	
T (ang. Tumor) – guz pierwotny nowotworu	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Guz pierwotny nieobecny
Tis - Tis (DCIS) - Tis (LCIS) - Tis (Paget)	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>) - Rak przewodowy <i>in situ</i> - Rak zrazikowy <i>in situ</i> - Choroba Pageta brodawki sutkowej nie związana z rakiem inwazyjnym lub/i z rakiem <i>in situ</i> (DCIS lub/i LCIS) w głębiej leżącej tkance gruczołowej
T1 - T1mi - T1a - T1b - T1c	Rak naciekający ≤ 20 mm - Rak mikronaciekający ≤ 1 mm - Rak naciekający > 1 mm i ≤ 5 mm - Rak naciekający > 5 mm i ≤ 10 mm - Rak naciekający > 10 mm i ≤ 20 mm
T2	Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm
T3	Rak naciekający > 50 mm
T4 - T4a - T4b - T4c - T4d	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej) - Naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych) - Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego - T4a+T4b jednocześnie - Rak zapalny
N (ang. Lymph nodes) – stan regionalnych węzłów chłonnych	
NX	Nie można ocenić węzłów chłonnych
N0 - N0(i-) - N0(i+) - N0(mol-) - N0(mol+)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych - Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC - Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤ 0,2 mm lub < 200 komórek - Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE lub molekularnym - Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
N1 - N1mi - N1a - N1b - N1c	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych - Mikroprzerzuty > 0,2 mm lub > 200 komórek w 1–3 węzłach chłonnych - Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2 mm) - Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych - N1a + N1b
N2 - N2a - N2b	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych - Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2 mm) - Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3 - N3a - N3b - N3c	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub w węźle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne - Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub w węźle podobojczykowym (III piętro dołu pachowego) - Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne - Przerzut w węźle nadobojczykowym
M (ang. Metastases)- przerzuty odległe	
M0	Bez przerzutów odległych
M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych ≤ 0,2 mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
M1	Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

IHC – badanie immunohistochemiczne; HE – badanie histologiczne.

Tabela 35. Stopień anatomicznego zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC [21].

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

T – guz pierwotny nowotworu (ang. *Tumor*); N – stan regionalnych węzłów chłonnych (ang. *Lymph nodes*); M – przerzuty odległe (ang. *Metastases*).

Tabela 36. Schemat pogrupowania poszczególnych stopni zaawansowania raka piersi [12].

Poszczególne stopnie zaawansowania raka piersi	
Stopień 0. Przedinwazyjny nowotwór ograniczony do piersi (TisN0M0)	
Stopień I. Guz jest mały i ograniczony do tkanki piersi lub obecne są przerzuty raka w węzłach chłonnych w pobliżu piersi	
IA	- guz jest nie większy niż 20 mm i jest ograniczony do piersi (T1N0M0)
IB	- brak dowodów na obecność pierwotnego guza (T0) lub średnica guza nie przekracza 20 mm (T1), ale mikroprzerzuty (nie większe niż 2 mm) są obecne po tej samej stronie w obrębie I/II piętra węzłów chłonnych pachowych; - węzły chłonne są ruchome (N1mi); - brak odległych przerzutów (M0)
Stopień II. Guz znajduje się w piersi lub w pobliskich węzłach chłonnych lub w piersi i węzłach chłonnych	
IIA	- nie ma dowodów na obecność pierwotnego guza (T0) lub guz jest nie większy niż 20 mm średnicy (T1); występują przerzuty do węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie, węzły chłonne są ruchome (N1), brak odległych przerzutów (M0); - guz jest większy niż 20 mm ale nie większy niż 50 mm średnicy (T2) i jest ograniczony do piersi (N0), brak odległych przerzutów (M0)
IIB	- guz jest większy niż 20 mm ale nie większy niż 50 mm średnicy (T2); występują przerzuty do węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie i węzły chłonne są ruchome (N1); nie występują przerzuty odległe (M0); - guz ma średnicę większą niż 50 mm (T3) i jest ograniczony do piersi (N0); nie występują przerzuty odległe (M0)
Stopień III. Guz rozprzestrzenił się z piersi do sąsiadujących węzłów chłonnych, do skóry piersi lub do ściany klatki piersiowej	

Poszczególne stopnie zaawansowania raka piersi	
IIIA	- nie ma dowodów na obecność pierwotnego guza (T0) lub guz nie jest większy niż 20 mm średnicy (T1) lub guz jest większy niż 20 mm, ale nie większy niż 50 mm średnicy (T2) lub guz jest większy niż 50 mm średnicy (T3); występują przerzuty do węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie w obrębie I/II piętra, węzły chłonne są nieruchome lub w pakietach (N2); brak odległych przerzutów (M0); - guz ma średnicę większą niż 50 mm (T3); przerzuty występują w obrębie I/II piętra węzłów chłonnych pachowych i węzły chłonne są ruchome (N1); brak odległych przerzutów (M0)
IIIB	- guz (o dowolnym rozmiarze) naciekający na ścianę klatki piersiowej i/lub skórę (T4); węzły chłonne nie są zajęte (N0) lub obecne są przerzuty do węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie; węzły chłonne są ruchome (N1) lub węzły chłonne są nieruchome lub w pakietach (N2); brak przerzutów odległych (M0)
IIIC	- guz dowolnego stadium (dowolne T); przerzuty są obecne w węzłach chłonnych pachowych w obrębie III piętra po tej samej stronie, w węzłach piersiowych wewnętrznych z wyczuwalnym przerzutem do węzłów chłonnych pachowych w obrębie I/II piętra lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po tej samej stronie (N2 lub N3); nie wstępują przerzuty odległe (M0)
Stopień IV. Nowotwór rozprzestrzenił się do innych narządów ciała (dowolne T, dowolne N i M1)	

T – guz pierwotny nowotworu (ang. *Tumor*); N – stan regionalnych węzłów chłonnych (ang. *Lymph nodes*); M – przerzuty odległe (ang. *Metastases*).

W związku z tym, że poszczególne podtypy nowotworu piersi różnią się wieloma cechami biologicznymi, dodatkowo ocenia się stopień ich złośliwości histologicznej (ang. *Grade; G*), przy czym nie dotyczy to raka mikroinwazyjnego. Obecnie, według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia i *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), stopień złośliwości histologicznej określa się wyłącznie na podstawie klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade*, opracowanej przez Blooma-Richardsona-Scraffa, w modyfikacji Elsona i Ellisa.

Tabela 37. Ocena stopnia złośliwości histologicznej raka piersi według Nottingham Histologic Grade [21].

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

9.3. LECZENIE RAKA PIERSI – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE

9.3.1. OGÓLNE ZASADY LECZENIA RAKA PIERSI

Podstawowe metody leczenia raka piersi zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 38. Podstawowe metody leczenia raka piersi [32], [37].

Metoda leczenia	Opis
Leczenie chirurgiczne	<p>Do leczenia chirurgicznego kwalifikują się chorzy w I oraz II stopniu zaawansowania klinicznego.</p> <p><u>Leczenie oszczędzające pierś (ang. <i>Breast Conserving Treatment; BCT</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dwa etapy: usunięcie guza nowotworowego z odpowiednim marginesem zdrowych tkanek i regionalnych węzłów chłonnych pachy oraz możliwa radioterapia uzupełniająca, <ul style="list-style-type: none"> lumpektomia: usunięcie guza z 1 cm marginesem makroskopowo zdrowych tkanek, kwadrantektomia: usunięcie guza z przynajmniej 2 cm marginesem zdrowych tkanek, tumorektomia: usunięcie guza bez marginesu, ale z intencją usunięcia wszystkich makroskopowo zmienionych tkanek. <p><u>Amputacja piersi wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi pachy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> bez przecięcia mięśnia piersiowego mniejszego (<i>amputacja sposobem Maddena</i>), z przecięciem mięśnia piersiowego mniejszego (<i>amputacja sposobem Patey'a</i>), z wycięciem mięśnia piersiowego większego (sposobem Halsteda). <p><u>Amputacja prosta piersi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowita amputacja piersi bez wycięcia węzłów chłonnych pachy, dotyczy tylko usunięcia samego gruczołu piersiowego, w sytuacji, gdy guz był pierwotnie dużych rozmiarów i kwalifikował się do wstępnej chemioterapii, mającej na celu uzyskanie zmniejszenia masy guza (tzw. chemioterapii indukcyjnej).
Leczenie indukcyjne (neoadjuwantowe)	<ul style="list-style-type: none"> stosowane przed leczeniem miejscowym (chirurgią, radioterapią) w celu zmniejszenia masy guza oraz zniszczenia ewentualnych mikroprzerzutów, leczenie neoadjuwantowe ma na celu poprawę wyników leczenia poprzez likwidację komórek nowotworowych w guzie piersi przed zaplanowanym następnie zabiegiem operacyjnym, niejednokrotnie pozwala na wykonanie zabiegu oszczędzającego pierś, nawet jeśli przed tym leczeniem nie było takiej możliwości, może być oparte o chemioterapię systemową, ale coraz częściej także o hormonoterapię
Leczenie uzupełniające (adjuwantowe)	<ul style="list-style-type: none"> leczenie uzupełniające jest stosowane po leczeniu miejscowym w celu zniszczenia mikroprzerzutów, leczeniem wstępnym i adjuwantowym w raku piersi może być zarówno radioterapia, chemioterapia, jak i hormonoterapia.
Radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> stosowana we wszystkich stopniach zaawansowania nowotworu, stała składowa leczenia oszczędzającego po zabiegu usunięcia guza pierwotnego, po amputacji zmniejsza ilość nawrotów miejscowych i zwiększa szanse na wieloletnie przeżycie, w przypadku, kiedy stan pacjentów lub stopień zaawansowania nie pozwalają na leczenie chirurgiczne, jest jednym możliwym sposobem leczenia miejscowego, w przypadku przerzutów do narządów zewnętrzných, stosowana w złagodzeniu objawów <p>Wyróżnia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> teleradioterapię – napromieniowanie zewnętrzne, napromieniowanie standardowe, stosowane 5 dni w tygodniu, przez 5-6 tygodni, śródooperacyjną radioterapię, przyspieszone częściowe napromieniowanie piersi, brachyterapię – napromieniowanie śródkankowe.

Co istotne, z perspektywy pacjentów i możliwych powikłań po zabiegu chirurgicznym, jednym z ważniejszych zagadnień jest możliwość zaoszczędzenia nie tyle samej piersi, co tkanek pachy i węzłów chłonnych z tego obszaru. Oszczędzenie węzłów chłonnych jest możliwe, kiedy nie są one wyczuwalne w badaniu palpacyjnym i nie ma podejrzenia, po badaniach obrazowych, że są zajęte przez przerzuty. W takich sytuacjach przeprowadza się biopsję węzłów wartowniczych, pozwalającą na dokładną ocenę

stanu regionalnych węzłów chłonnych. Węzeł wartowniczy jest pierwszym węzłem, do którego spływa chłonka z ogniska nowotworowego. Z racji położenia, przerzuty nowotworów złośliwych, które migrują drogą naczyń chłonnych, pojawiają się w pierwszej kolejności w węzle wartowniczym [37].

W rutynowej opiece nad chorymi powinno się również uwzględniać gotowość lekarzy do modyfikacji strategii leczenia w oparciu o jego skuteczność, cechy charakterystyczne nowotworu, działania niepożądane zastosowanej terapii, związane z objawami, funkcjonowaniem i jakością życia [21].

9.3.2. LECZENIE OSZCZĘDZAJĄCE PIERŚ

Współczesne chirurgiczne leczenie nowotworu piersi ukierunkowane jest na zachowanie piersi. Leczenie oszczędzające pierś (ang. *Breast Conserving Treatment*; BCT) polega na usunięciu pierwotnego guza nowotworowego z marginesem zdrowych tkanek oraz regionalnych węzłów chłonnych pachy. W sytuacjach, kiedy zaawansowanie guza nie pozwala na przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego pierś, stosuje się leczenie wstępne (adjuwantowe), oparte na chemioterapii [37].

Niestety tylko część chorych kwalifikuje się do leczenia oszczędzającego:

- jeśli guz nie jest większy niż 3 cm w badaniu obrazowym (mammografia, ultrasonografia);
- T1a, T1b, T1c, T2 (<3 cm), brak przerzutów do węzłów chłonnych (N0) lub przerzuty pojedyncze (N1);
- możliwe jest wycięcie całej masy guza pierwotnego wraz z marginesem zdrowych tkanek;
- operacja przewiduje bardzo dobry lub dobry efekt kosmetyczny;
- pacjent wyraził świadomą zgodę na leczenie oszczędzające pierś [37].

Przeciwwskazaniami do przeprowadzenia leczenia oszczędzającego są:

- rak wielośrodkowy lub wielogniskowy;
- mutacja genu *BRCA1* i/lub *BRCA2*;
- nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu oszczędzającym;
- przebyte wcześniej napromieniowanie w obrębie piersi;
- średnica guza większa niż 3 cm;
- liczne i rozległe mikrozwapnienia w badaniu mammograficznym;
- brak możliwości usunięcia marginesu zdrowych tkanek wokół guza pierwotnego;
- ciąża;
- choroby układowe (kolagenozy) [37].

Zabiegi oszczędzające pierś są wykonywane tylko w przypadku, kiedy istnieje bezpieczna możliwość do usunięcia guza pierwotnego, wraz z marginesem 1 – 2 cm zdrowych tkanek, bez konieczności usuwania

całej piersi. Wykonuje się go w przypadku guzów o średnicy 2 – 3 cm, jednak im większa pierś, tym większa możliwość przeprowadzania zabiegu oszczędzającego [37]. W przypadku guzów wykrytych na wczesnym etapie podczas badań przesiewowych, które nie były wyczuwalne podczas badania palpacyjnego, konieczne jest ustalenie ich lokalizacji za pomocą mammografii lub badania ultrasonograficznego. Jeżeli nowotwór okaże się rakiem inwazyjnym należy uzupełnić leczenie oszczędzające o radioterapię a czasem dodatkowo o radioterapię miejscową. Jeżeli natomiast nowotwór okaże się rakiem nieinwazyjnym (rakiem wcześniej nienaciekającym, rakiem *in situ*) nie ma konieczności uzupełniania leczenia o radioterapię [37].

Wyróżnia się trzy sposoby zabiegu oszczędzającego pierś:

- kwadrantektomia/segmentektomia – guz usuwa się z przynajmniej 2 cm marginesem zdrowych tkanek lub usuwa się guz wraz z powięzią, jeśli margines od strony mięśni jest mniejszy niż 1 cm;
- lumpektomia – guz usuwa się z 1 cm marginesem makroskopowo zdrowych tkanek lub usuwa się guz wraz z powięzią, jeśli margines od strony mięśni jest mniejszy;
- tumorektomia – guz usuwa się bez marginesu, ale z intencją usunięcia wszystkich makroskopowo zmienionych tkanek [37].

W poniższej tabeli podsumowano ogólne zasady leczenia raka piersi w zależności od zaawansowania choroby [21].

Tabela 39. Ogólne zasady leczenia raka piersi w zależności od stopnia zaawansowania [21], [7].

Stopień zaawansowania	Ogólne zasady leczenia
<p>Rak przedinwazyjny (stopień 0)</p>	<p>Celem postępowania terapeutycznego w DCIS jest uzyskanie miejscowego wyleczenia, a w LCIS – także zmniejszenie ryzyka wystąpienia inwazyjnego raka. Sposób leczenia chorych na przedinwazyjnego raka piersi zależy od jego histologicznej postaci. Celem chirurgicznym we wczesnym raku piersi, jest usunięcie pierwotnego guza wraz z marginesem zdrowej tkanki i potwierdzenie, że był on przedinwazyjny.</p> <p><u>Rak zrazikowy <i>in situ</i> (LCIS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak dodatkowych czynników ryzyka zachorowania na inwazyjnego raka piersi – obserwacja, obejmująca badanie kliniczne co 6-12 miesięcy przez 5 lat, a następnie co 12 miesięcy oraz mammografia co 12 miesięcy; - obecne dodatkowe czynniki ryzyka zachorowania na inwazyjnego raka piersi np. nosicielstwo mutacji <i>BRCA1/2</i> lub obciążenie wywiadem rodzinnym - postępowanie zmniejszające ryzyko, np. obustronna amputacja z rekonstrukcją lub profilaktyka farmakologiczna; - typ pleomorficzny i współwystępowanie martwicy - wycięcie zmiany. <p><u>Rak przewodowy <i>in situ</i> (DCIS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczeniem z wyboru jest usunięcie zmiany bez usuwania węzłów chłonnych, uzupełnione radioterapią lub amputacja piersi (prosta lub podskórna, z ewentualną jednoczasową rekonstrukcją); - u chorych poddanych amputacji nie stosuje się pooperacyjnej radioterapii; - połowa miejscowych nawrotów po leczeniu oszczędzającym pierś ma charakter DCIS a druga połowa to zazwyczaj rak inwazyjny, w związku z tym rutynowo podaje się pooperacyjną radioterapię na obszar całej piersi; - kiedy występują przeciwskazania do zabiegu oszczędzającego lub radioterapii albo na życzenie pacjenta, stosuje się amputację prostą z ewentualną rekonstrukcją; - nie wykonuje się rutynowo biopsji węzła wartowniczego, chyba że planowana jest amputacja piersi bez usuwania pachowych węzłów chłonnych; - u chorych z cechą ER+ poddanych oszczędzającemu leczeniu należy rozważyć uzupełniającą hormonoterapię: tamoksifen u chorych przed menopauzą, tamoksifen lub inhibitor aromatazy u chorych po menopauzie (stosowanie przez 5 lat tamoksifenu, a u kobiet po menopauzie także

Stopień zaawansowania	Ogólne zasady leczenia
<p>Rak naciekający</p>	<p>inhibitora aromatazy, zmniejsza ryzyko wznowy w operowanej piersi oraz rozwoju raka w przeciwległej piersi).</p> <p>Leczeniem z wyboru chorych na wczesnego raka piersi jest usunięcie miejscowej zmiany uzupełnione radioterapią.</p> <p><u>Leczenie z oszczędzeniem piersi (BCT)</u> we wczesnym raku piersi jest równie skuteczne jak amputacja. - BCT obejmuje usunięcie fragmentu piersi, zabieg diagnostyczno-leczniczy w obrębie pachowych węzłów chłonnych oraz pooperacyjną radioterapię.- względnym przeciwwskazaniem do BCT jest nosicielstwo mutacji genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>. Chorym z mutacją w <i>BRCA1/2</i> należy zaproponować amputację zajętej piersi z ewentualną profilaktyczną amputacją drugiej piersi (u chorych z nosicielstwem mutacji <i>BRCA1/2</i> ryzyko rozwoju kolejnego raka w obrębie piersi poddanej BCT lub zachorowania na raka drugiej piersi jest znacznie podwyższone, natomiast ryzyko nawrotu miejscowego jest podobne jak w ogólnej populacji chorych); - jeśli wielkość pierwotnego guza uniemożliwia wykonanie BCT, zabieg oszczędzający można warunkowo przeprowadzić po indukcyjnym leczeniu systemowym.</p> <p><u>Amputacja piersi</u> polega na usunięciu całej piersi wraz ze skórą, która pokrywa gruczoł (nie dotyczy to tylko amputacji podskórnej). Amputację należy wykonać w przypadku przeciwwskazań do leczenia oszczędzającego lub na życzenie chorego. U pacjentów nieobciążonych wysokim ryzykiem rozwoju raka w piersi przeciwległej, związanych z nosicielstwem dziedzicznych mutacji <i>BRCA1/2</i> lub wywiadem rodzinnym, nie ma zaleceń co do jej amputacji.</p> <p><u>Zabiegi w obrębie regionalnych węzłów chłonnych:</u> - <u>biopsję węzła wartowniczego</u> należy wykonać u chorych na wczesnego raka piersi, u których przed operacją nie stwierdza się przerzutów w pachowych węzłach chłonnych. Biopsja umożliwia dokładną ocenę stanu pachowych węzłów chłonnych; - <u>limfadenektomię pachową</u> powinno się wykonywać u chorych z kliniczną obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha CN+), z przeciwwskazaniami do wykonania biopsji węzła wartowniczego, w przypadku stwierdzenia zajęcia ≥ 3 węzłów wartowniczych lub jeśli w trakcie operacji nie udało się zidentyfikować węzłów wartowniczych.</p> <p><u>Zabiegi rekonstrukcyjne piersi:</u> - dotyczą pacjentów poddanych amputacji a także zabiegom oszczędzającym, jeśli ich efekt nie jest estetycznie zadowalający; - rekonstrukcję można wykonać przy użyciu tkanek chorej lub za pomocą implantów.</p> <p><u>Pooperacyjna radioterapia:</u> - niezbędna składowa leczenia wszystkich chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu z zachowaniem piersi; - u chorych po zabiegu oszczędzającym pooperacyjna radioterapia znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia wznowy w piersi oraz zgonu, ale u chorych po zabiegu oszczędzającym z przerzutami do węzłów chłonnych lub z wysokim ryzykiem nowotworu napromieniowanie obszarów węzłów w uzupełnieniu napromieniowania piersi zmniejsza ryzyko nawrotu choroby ale nie zmniejsza ryzyka zgonu.</p> <p><u>Okolooperacyjne leczenie systemowe:</u> - leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można stosować przed- lub po zabiegu operacyjnym; - w przedoperacyjnym leczeniu systemowym stosuje się chemioterapię, hormonoterapię i leki ukierunkowane molekularnie; - warunkiem rozpoczęcia przedoperacyjnego leczenia systemowego jest uzyskanie pełnego rozpoznania histopatologicznego, oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 oraz ocena zaawansowania i stopnia złośliwości histopatologicznej nowotworu; - przedoperacyjne leczenie systemowe stosuje się rutynowo w stopniach II B i III zaawansowania raka piersi. Aktualnie dopuszcza się je także w stopniu zaawansowania II A (cecha $\geq T2$ lub N1), w podtypach potrójnie ujemnym oraz z cechą HER2+; - decyzję o zastosowaniu u chorych na raka piersi systemowego leczenia okolooperacyjnego podejmuje się na podstawie oceny ryzyka nawrotu, potencjalnej wrażliwości na określony rodzaj leczenia oraz korzyści wynikających z jego zastosowania, a także uwzględnia się przewidywane niepożądane działania poszczególnych metod, stan sprawności, współistniejące choroby i indywidualne preferencje chorego; - rodzaj okolooperacyjnego leczenia systemowego zależy od biologicznego podtypu raka: - w rakach o fenotypie ER+/HER2- uzupełniającym leczeniem z wyboru jest hormonoterapia, a wskazania do zastosowania dodatkowo chemioterapii określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorego; - w rakach HER2-dodatnich należy zastosować chemioterapię w skojarzeniu z leczeniem anty-HER2; - w rakach potrójnie ujemnych u większości chorych należy zastosować chemioterapię.</p>

Stopień zaawansowania	Ogólne zasady leczenia
	<p>Hormonoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hormonoterapię stosuje się u chorych na raka piersi z ekspresją ER w >1% komórek (raki piersi z niską ekspresją ER (1-9%) mają zwykle przebieg typowy dla raków hormononiezależnych, co stanowi na ogół wskazanie do zastosowania oprócz hormonoterapii także chemioterapii; - w uzupełniającej hormonoterapii stosowane są tamoksyfen, niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol i letrozol), steroidowy inhibitor aromatazy - eksemestan, oraz hamujące hormonalną czynność jajników analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH), takie jak goserelina, leuprorelina i tryptorelina; - podstawowym lekiem hormonalnym stosowanym u chorych przed menopauzą jest tamoksyfen w dawce 20 mg/dobę, stosowany przez 5–10 lat. W przypadku przeciwwskazań do podawania tamoksyfenu stosuje się skojarzenie inhibitora aromatazy z analogami GnRH (obecnie jedynym lekiem refundowanym w tym wskazaniu jest goserelina); - u chorych po menopauzie z rozpoznaniem raka luminalnego A lub zrazikowego raka piersi (ER+/HER2-) przedoperacyjnym leczeniem z wyboru jest hormonoterapia z zastosowaniem inhibitorów aromatazy; - w uzupełniającej hormonoterapii u chorych po menopauzie stosuje się tamoksyfen (przez 5-10 lat), inhibitory aromatazy lub sekwencję tych leków. <p>Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - do okołooperacyjnej chemioterapii trwającej 3-6 miesięcy (4-8 cykli), kwalifikują się prawie wszyscy chorzy na raka potrójnie receptorowo ujemnego lub z cechą HER2+ (wyjątek stanowi podgrupa o bardzo niskim ryzyku nawrotu) oraz część chorych z guzami luminalnymi o fenotypie ER+/PR+/HER2-; - nie opracowano wiarygodnych czynników predykcyjnych określających indywidualną wrażliwość na poszczególne leki cytotoksyczne; - w przedoperacyjnej i pooperacyjnej chemioterapii stosuje się najczęściej wielolekowe schematy oparte na antracyklinach i taksoidach (w odniesieniu do schematów z udziałem antracyklin (doksorubicyna i epirubicyna) na ogół podaje się 4 cykle chemioterapii); - u nosicieli mutacji <i>BRCA1/2</i> należy rozważyć zastosowanie przedoperacyjnej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (przedoperacyjna chemioterapia z udziałem karboplatyny pozwala uzyskać wyższy odsetek pCR, ale bez znamiennego wpływu na wskaźniki przeżycia); - pomimo potencjalnie wysokiej wrażliwości komórek raka piersi na pochodne platyny u nosicieli mutacji genów <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, nie ma danych uzasadniających stosowanie tych preparatów w leczeniu uzupełniającym. <p>Leczenie anty-HER2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w okołooperacyjnym leczeniu chorych z cechą HER2+ zaleca się kojarzenie chemioterapii z trastuzumabem podawanym łącznie przez 1 rok, jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym; - w rytnowym leczeniu okołooperacyjnym trastuzumab podaje się przez okres 12 miesięcy, ale stosuje się też schematy trwające 6 miesięcy; - alternatywą dla trastuzumabu są jego biopodobne odpowiedniki a z uwagi na jego działanie kardiotoksyczne, równocześnie stosuje się leczenie antracyklinami. <p>Bisfosfoniany:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zastosowanie bisfosfonianów w uzupełniającym leczeniu chorych przed menopauzą nie przynosi klinicznych korzyści, natomiast u chorych po menopauzie (naturalnej lub indukowanej farmakologicznie) znacząco zmniejsza ryzyko przerzutów do kości i zgonu z powodu raka piersi; - w trakcie stosowania bisfosfonianów należy przyjmować witaminę D3 i wapń; - w Polsce leczenie bisfosfonianem nie jest refundowane. <p>Leczenie uzupełniające chorych w ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u chorych na raka piersi, będących w ciąży, bezpieczna wydaje się chemioterapia oparta na antracyklinach i taksoidach (zwłaszcza w II i III trymestrze); - leczenie radioterapią, antymetabolitami, hormonoterapią i anty-HER2 wiąże się ze zbyt dużym ryzykiem uszkodzenia płodu. <p>Leczenie uzupełniające chorych w starszym wieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u chorych posiadających cechę HR+ stosuje się hormonoterapię a u chorych z cechą HR- można stosować chemioterapię z uwzględnieniem stanu chorego, wieku biologicznego i przebytych chorób. <p>Leczenie uzupełniające chorych o tzw. specjalnych typach histologicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - raki sitowate, cewkowate i śluzowe cechuje hormonozależność więc w przypadku posiadania cechy HR+ zasadne jest stosowanie hormonoterapii uzupełniającej a w rakach HR- o dużym ryzyku nawrotów – chemioterapii. <p>Leczenie uzupełniające u mężczyzn:</p>

Stopień zaawansowania	Ogólne zasady leczenia
	<p>- standardowe postępowanie pooperacyjne dotyczy podawania tamoksifenu przez 5-10 lat.</p> <p><u>Ukryty rak piersi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - termin „ukryty rak piersi” dotyczy obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych z morfologicznym podobieństwem do raka piersi, bez możliwości zlokalizowania ogniska pierwotnego w obrębie piersi; - leczenie miejscowe polega na usunięciu węzłów chłonnych w obrębie pachy a w obrębie piersi stosuje się amputację lub radykalną radioterapię.
<p>Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień IIB i III)</p>	<p>Określenie „miejscowo zaawansowany rak piersi” odnosi się do nowotworu w II B, oraz III A–III C.</p> <ul style="list-style-type: none"> - u większości chorych w tej grupie stosuje się wstępne systemowe leczenie, a następnie leczenie chirurgiczne w połączeniu z radioterapią lub radykalną radioterapię; - w przedoperacyjnym i pooperacyjnym leczeniu systemowym miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie operacyjnym raku piersi; - wybór metody miejscowego leczenia (chirurgii lub radioterapii) zależy przede wszystkim od odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe; - u niemal wszystkich chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wskazana jest uzupełniająca radioterapia, która po zabiegu oszczędzającym obejmuje pierś, natomiast po amputacji – ścianę klatki piersiowej, w obu przypadkach z okolicą nadobojczykową; - u chorych na raka zapalnego kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego po indukcyjnym leczeniu systemowym postępowaniem z wyboru jest amputacja piersi bez jednoczesnej rekonstrukcji; - u chorych na raka piersi niekwalifikującego się do leczenia operacyjnego po indukcyjnym leczeniu systemowym postępowaniem z wyboru jest radykalna radioterapia. <p><u>Leczenie wspomagające chorych otrzymujących leczenie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u chorych, którzy otrzymują chemioterapię o pośrednim i wysokim potencjalnie emetogennym, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych; - u chorych, którzy otrzymują chemioterapię powodującą utratę włosów, zaleca się stosowanie czepków chłodzących a w przypadku ryzyka neuropatii – metody wywołujące okresowe niedokrwienie dłoni i stóp; - u chorych, którzy otrzymują hormonoterapię związaną z wystąpieniem ryzyka powikłań kostnych przez obniżenie stężenia estrogenów, zaleca się suplementowanie witaminą D3 i wapniem. <p><u>Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku miejscowych i regionalnych nawrotów należy zawsze rozważyć możliwość zastosowania leczenia o radykalnej intencji; - u większości chorych z nawrotem po pierwotnym leczeniu oszczędzającym należy wykonać amputację; - u chorych z nawrotem po amputacji, które kwalifikują się do leczenia operacyjnego, zaleca się wycięcie wznowy i radioterapię obejmującą ścianę klatki piersiowej. U chorych, którzy nie kwalifikują się do operacji stosuje się radioterapię radykalną lub paliatywną; - wyłączone leczenie systemowe chorych z miejscowym lub regionalnym nawrotem raka piersi jest dopuszczalne tylko w sytuacji, gdy nie ma możliwości zastosowania metod miejscowych.
<p>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - u większości chorych leczenie uogólnionego raka piersi ma charakter paliatywny, ale u części z nich udaje się uzyskać wieloletnie przeżycie; - głównym celem leczenia systemowego w chorobie zaawansowanej jest wydłużenie życia i poprawa jego jakości; - w wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi należy uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, nasilenie dolegliwości związanych z rozwijającym się nowotworem, ekspresję HR i stan HER2 w ognisku pierwotnym i/lub przerzutowym, zastosowane wcześniej leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, stan menopauzalny, wiek biologiczny, schorzenia towarzyszące i preferencje chorych; - u chorych na rozlanego raka piersi z cechą ER+ najczęściej stosuje się hormonoterapię, ewentualnie w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6; chemioterapię stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięszkowych; - chemioterapia jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą ER- oraz u chorych posiadających cechę ER+, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą hormonoterapię. <p><u>Rak piersi ER i/lub PgR-dodatni/ HER2-ujemny (ER+/HER2-):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u chorych przed menopauzą wykonanie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej (analog GnRH) hamuje mitogenne działanie estrogenu oraz pozwala rozszerzyć zakres hormonoterapii o leki stosowane u chorych po menopauzie; - w hormonoterapii zaawansowanego raka piersi, oprócz stosowanej u chorych przed menopauzą supresji jajników, stosuje się metotretsat, inhibitory aromatazy i fulwestrant, a w kolejnych liniach leczenia hormonalnego – octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny. <p><u>Rak piersi HER2-dodatni:</u></p>

Stopień zaawansowania	Ogólne zasady leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> - u chorych na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2+ zaleca się stosowanie trastuzumabu w połączeniu z chemioterapią w ramach pierwszorazowego leczenia. Trastuzumab można zastąpić swoistymi biopodobnymi zamiennikami; - czas trwania chemioterapii w skojarzeniu z przeciwciałami anti-HER2 na ogół wynosi 4-6 miesięcy ale leczenie kontynuuje się do momentu wystąpienia progresji lub nietolerancji leczenia; - skojarzenie przeciwciał anti-HER2 z hormonoterapią w pierwszej linii leczenia nie stanowi alternatywy dla skojarzenia ich z chemioterapią i nie powinno być rutynowo stosowane; - w przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie stosowania anti-HER2 w kolejnych liniach leczenia. W drugiej lub w kolejnych liniach leczenia należy wprowadzić T-DM1 (trastuzumab emtanzyna). W dalszych liniach można stosować skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną i tukatynibem lub trastuzumab derukstekan; - u chorych HR+/HER2+ po zakończeniu chemioterapii skojarzonej z leczeniem anti-HER2 należy kontynuować stosowanie anti-HER2 w skojarzeniu z hormonoterapią. <p><u>Rak piersi ER/PgR-ujemny lub ER/PgR-dodatni i oporny na hormonoterapię/HER2-ujemny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej chemioterapii zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej; - u większości chorych otrzymujących chemioterapię preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków pozwala uzyskać podobną skuteczność przy mniejszej toksyczności w porównaniu ze schematami wielolekowymi); - wielolekową chemioterapię stosuje się na ogół jedynie w sytuacji, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji; - w rozsiałym raku piersi stosuje się antracykliny, taksany, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę (nierefundowana w Polsce), pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat; - w kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną chemioterapię niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny; - u chorych na potrójnie ujemnego raka lub raka na podłożu mutacji <i>BRCA1/2</i> w pierwszej linii leczenia można rozważyć zastosowanie pochodnych platyny; - u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi po wcześniejszej uzupełniającej chemioterapii z udziałem antracyklin i ewentualnie taksanów, karboplatyna i docetaksel charakteryzują się podobną skutecznością przy lepszej tolerancji karboplatyny, natomiast w podgrupie chorych z dziedziczną mutacją <i>BRCA</i> zastosowanie karboplatyny pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi; - u chorych na raka HER2- (potrójnie ujemnego lub HR+, opornego na hormonoterapię) z dziedziczną mutacją <i>BRCA1/2</i> zastosowanie inhibitorów PARP (olaparybu lub talazoparybu) w pierwszej lub w kolejnych liniach leczenia pozwala w porównaniu ze standardową chemioterapią uzyskać satysfakcjonujące efekty.

DCIS – rak przewodowy *in situ*; LCIS – rak zrazikowy *in situ*; BCT – leczenie oszczędzające pierś (ang. *Breast Conserving Treatment*); ER – receptor estrogenowy; PgR – receptor progesteronowy; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2.

9.3.3. LECZENIE RAKA PIERSI W STOPNIU I i II

Leczeniem z wyboru chorych na wczesnego raka piersi jest usunięcie zmiany miejscowej, uzupełnione radioterapią. Niezbędna jest staranna ocena marginesów chirurgicznych. Zabieg oszczędzający uważa się za doszczętny, jeżeli w badaniu histopatologicznym nie stwierdza się komórek nowotworowych w wybarwionej tuszem powierzchni wyciętej zmiany. Jeśli pierwszy zabieg okazał się niedoszczętny, w zależności od sytuacji klinicznej należy go poszerzyć lub wykonać amputację. Leczenie operacyjne po indukcyjnym leczeniu systemowym powinno odpowiadać ogólnym zasadom leczenia raka piersi. U chorych, u których planowane jest leczenie oszczędzające po indukcyjnym leczeniu systemowym, przed jego rozpoczęciem konieczne jest oznakowanie położenia guza [21]. Każdemu choremu należy zapewnić możliwość wykonania rekonstrukcji piersi. Radioterapia pooperacyjna stanowi niezbędną składową leczenia chorych poddanych operacji z zachowaniem piersi [21].

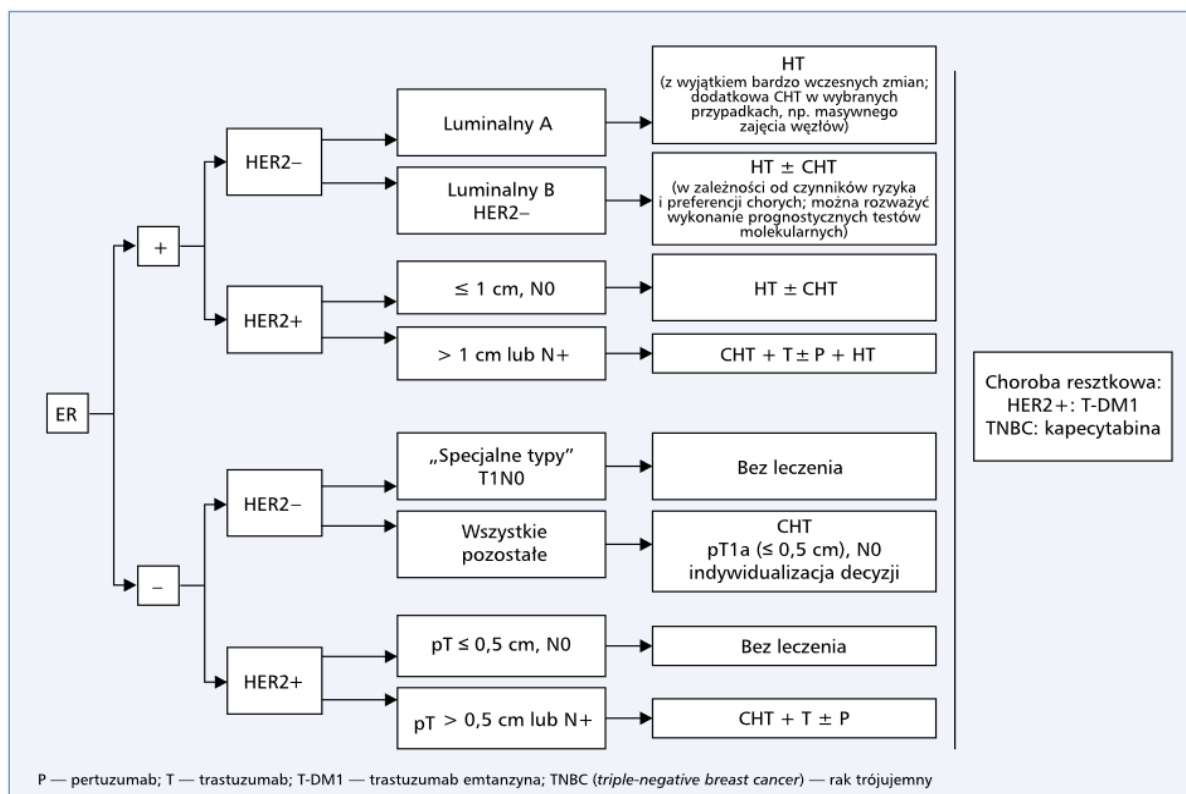
Uzupełniającą radioterapię należy przeprowadzić po zakończeniu uzupełniającej chemioterapii. Uzupełniającą radioterapię można stosować równocześnie z uzupełniającą hormonoterapią i leczeniem

trastuzumabem, który jest w Polsce refundowany jedynie w populacji pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim [21].

Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można — w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej — stosować przed operacją lub po jej przeprowadzeniu. Przed rozpoczęciem przedoperacyjnego leczenia systemowego konieczne są ustalenie pełnego rozpoznania histopatologicznego, oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 oraz ocena zaawansowania nowotworu. Przedoperacyjne leczenie systemowe należy zastosować w stopniach zaawansowania IIB i III oraz rozważyć w II stopniu z cechą $\geq T2$ lub N1, zwłaszcza w podtypach trójjemnym oraz HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego [21].

Pooperacyjne leczenie systemowe należy, w miarę możliwości, rozpocząć w ciągu 4–6 tygodni od operacji (szczególnie w przypadku raka trójjemnego). W rakach o fenotypie HR+/HER2– leczeniem uzupełniającym z wyboru jest hormonoterapii, a wskazania do zastosowania dodatkowo chemioterapii określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych. W rakach trójjemnych u większości chorych należy zastosować chemioterapię [21].

Ogólny schemat postępowania terapeutycznego we wczesnym raku piersi przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 9. Ogólne zasady okołoperacyjnego leczenia systemowego we wczesnym raku piersi, przedstawione w wytycznych PTOK z 2020 roku [21].

9.3.4. OBSERWACJA PO LECZENIU

Badania kontrolne po leczeniu raka piersi służą wczesnemu wykryciu i zapobieganiu miejscowego i regionalnego nawrotu choroby oraz nowotworów wtórnych, obserwacji późnych powikłań po leczeniu, motywowaniu chorych do kontynuowania długotrwałej terapii uzupełniającej a także ocenie wyników leczenia [21]. Większość nawrotów choroby wykrywa się na podstawie wywiadu, badań przedmiotowych oraz mammografii. Nie zaleca się wykonywania rozszerzonej diagnostyki z zakresu badań obrazowych lub laboratoryjnych w celu poszukiwania bezobjawowych przerzutów odległych [21].

Szczegółowe zalecenia dotyczące obserwacji pacjentów po leczeniu przedstawiono w tabeli.

Tabela 40. Zalecenia dotyczące obserwacji po leczeniu radykalnym raka piersi [21].

Badania zalecane	Częstość
Samobadanie	Co miesiąc
Wywiad i badanie przedmiotowe, edukacja chorych w zakresie typowych objawów nawrotu choroby	- pierwsze 2 lata co 3-4 miesiące*, - pierwsze 5 lat co 6-8 miesięcy, - >5 lat co 12 miesięcy.
Mammografia** (w razie potrzeby uzupełniona o USG)	- co 12 miesięcy, - u chorych po operacji oszczędzającej pierś pierwsze badanie po 6 miesiącach.
Badania obrazowe i laboratoryjne	Tylko ze wskazań klinicznych
Ocena stanu mineralizacji kości (densytometria)^	Co 12-24 miesiące
Ocena masy ciała	Zalecane utrzymanie wskaźnika masy ciała w przedziale 20-25
Badania niezalecane	- morfologia krwi, - badania biochemiczne krwi, - krążące markery nowotworowe, - badanie RTG klatki piersiowej, - inne badania obrazowe (TK, MR, PET), - USG przezpochwowe^^.

* w przedinwazyjnym raku przewodowym badania kontrolne co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata a następnie co 12 miesięcy; ** rezonans magnetyczny do rozważenia u chorych nosicieli mutacji BRCA; ^ dotyczy chorych o wysokim ryzyku osteoporozy związanej z leczeniem inhibitorami aromatazy lub z zahamowaniem czynności hormonalnej jajników; ^^ u chorych bez objawów ze strony narządu rodowego nie ma wskazań do USG przezpochwowego oraz biopsji endometrium; RTG – rentgen; TK – tomografia komputerowa; MR – rezonans magnetyczny; PET - pozytonowa tomografia emisyjna; USG – ultrasonografia.

10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego:	Enhertu® (trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	26.10.2023

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rodz. 1.
.2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.1.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.2.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.2.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.1., 2.4.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.1.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały w których podano te informacje)
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 9.1 i 9.1.4.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7., 2.8.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7., 2.8 i 9.1.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 9.1.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1 i 2.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 3.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały w których podano te informacje)
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2 i 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Rozdz. 3 oraz program lekowy
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Rozdz. 3 oraz program lekowy
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6, 2.10 i 3.4.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<p><i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i> • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • <i>rejstry?</i> 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.