

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



SACYTUZUMAB GOWITEKAN (TRODELVY®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO POTRÓJNIE UJEMNEGO RAKA PIERSI

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 20 czerwca 2024 roku (wersja 2.0)

[Redacted content]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted content]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

[Redacted content]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.1. Definicja i klasyfikacja	10
2.2. Epidemiologia	12
2.2.1. Świat i Europa	12
2.2.2. Polska	14
2.3. Etiologia i patogenezę	18
2.4. Diagnostyka i ocena stopnia zaawansowania	19
2.5. Przebieg i rokowanie	23
2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	26
2.7. Metody leczenia	28
2.8. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	32
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	34
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	38
4.1. Status refundacyjny w Polsce	38
4.2. Rekomendacje agencji HTA	40
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	42
5.1. Program lekowy B.9	42
■	42
■	42
6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA	47
6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej	47
6.2. Metodyka przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej	47
6.3. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	48
6.4. Wnioski	52
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	54
7.1. Populacja	54
7.2. Interwencja	56
7.3. Komparatory	56
7.4. Punkty końcowe	57
7.5. Metodyka badań	57

8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI ORAZ KOMPparatorÓW	58
8.1. Sacytuzumab gowitekan.....	58
8.2. Leczenie standardowe (chemioterapia).....	60
9. BIBLIOGRAFIA	62
10. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....	67
ANEKS A. RAK PIERSI W KLASYFIKACJI ICD-11	69
ANEKS B. KLASYFIKACJA TNM	70
ANEKS C. AKTUALNY PROGRAM LEKOWY B.9.FM	72

Indeks skrótów

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
ER	Receptory estrogenowe (<i>Estrogen receptor</i>)
ERB	Erybulina
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society of Clinical Oncology</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Agency</i>)
GEM	Gemcytabina
HAS	Francuska Agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HR+	Obecność receptorów hormonów steroidowych (hormonowrażliwy rak piersi)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (wersja 10) (<i>International Statistical Classification of Disease and Related Healthy Problems version 10</i>)
IQWiG	Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)

KAP	Kapecytabina
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
N	Liczebność populacji
NCCN	Amerykański panel ekspertów (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PD 1	Receptor programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death receptor 1</i>)
PgR	Receptory progesteronowe (<i>Progesterone receptor</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TNBC	Potrójnie ujemny (potrójnie negatywny) rak piersi (<i>Triple negative breast cancer</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WIN	Winorelbina
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego było zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie sacytuzumabu gowitekanu (produkt leczniczy Trodelvy®) stosowanego w terapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC; ang. *triple negative breast cancer*).

Od 1 listopada 2022 roku sacytuzumab gowitekan (produkt leczniczy Trodelvy®) jest refundowany w Polsce w wyżej wymienionym wskazaniu w ramach Funduszu Medycznego. W związku ze zbliżającą się datą wygaśnięcia decyzji refundacyjnej przeprowadzono aktualizację raportu HTA.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania (*practice guidelines*) we wskazaniu TNBC w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego opcji stosowanych w leczeniu TNBC w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania sacytuzumabu gowitekanu,
5. opis aktualnej praktyki klinicznej leczenia TNBC w Polsce,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać sacytuzumab gowitekan w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem
7. oraz definiowanie populacji docelowej, interwencji, komparatorów, ocenianych punktów końcowych i metodyki badań (PICOS) dla analiz HTA.

1.2. Uzasadnienie celu analiz

Rak piersi to najczęściej występujący nowotwór kobiecy w Polsce. Zgodnie z danymi GLOBOCAN z powodu raka piersi rocznie umiera w Polsce około 9 tysięcy pacjentów. Poza kosztami medycznymi nowotwór ten generuje bardzo wysokie koszty pośrednie związane m.in. z niezdolnością pacjentów do pracy lub absencją chorobową, które są nawet 6-krotnie wyższe od kosztów ponoszonych na samo leczenie [1–3].

Potrójnie ujemny rak piersi to jeden z podtypów raka piersi, stanowi około 10–12% przypadków tej choroby i cechuje się brakiem receptorów dla hormonów steroidowych (tj. estrogenowego i progesteronowego) oraz brakiem nadekspresji receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 (HER2; ang. *Human Epidermal Growth Factor 2*). TNBC często występuje u młodszych kobiet w porównaniu z pozostałymi rodzajami raka piersi. Mediana wieku rozpoznania TNBC to 54 lata, podczas

gdy w przypadku pozostałych podtypów raka piersi mediana wynosi 60 lat. Szacuje się, że ryzyko zdiagnozowania TNBC u kobiet w wieku poniżej 40 lat jest 1,5 razy wyższe niż w przypadku kobiet będących w wieku powyżej 60 lat [4].

Spośród wszystkich podtypów raka piersi TNBC charakteryzuje się najbardziej agresywnym przebiegiem i **najgorszym rokowaniem**. Zgodnie z danymi pochodzącymi z bazy danych SEER w grupie pacjentów z TNBC niezależnie od stopnia zaawansowania 5-letnie przeżycie jest wyraźnie niższe w porównaniu z rakiem piersi ogółem niezależnie od stopnia zaawansowania (77% vs 90%). W przypadku stadium z odległymi przerzutami TNBC charakteryzuje się odsetkiem 5-letnich przeżyć na poziomie 12%, podczas gdy biorąc pod uwagę wszystkie typy raka piersi odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 28%. W porównaniu z innymi podtypami raka piersi, u chorych na TNBC częściej dochodzi do wznowy odległej nowotworu ($p < 0,0001$). Wznowy odległe w TNBC są najczęściej obserwowane w ciągu 1–3 lat od diagnozy nowotworu. Przerzuty odległe pojawiają się zwykle w narządach mięsaszowych, a także w mózgu [5, 6].

Ze względu na brak ekspresji receptorów hormonów steroidowych, jak i brak nadekspresji HER2 możliwości leczenia terapią celowaną w TNBC są ograniczone. W aktualnie obowiązującym w Polsce programie lekowym dla raka piersi B.9.FM dla pacjentów z TNBC refundowany jest pembrolizumab, jednak wyłącznie w pierwszej linii leczenia. Ponadto w pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRCA 1/2 możliwe jest zastosowanie leków z grupy inhibitorów PARP, jednakże w praktyce klinicznej leki te są stosowane na wczesnym etapie leczenia. U pacjentów w populacji docelowej, a więc po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii paliatywnego leczenia systemowego standardem postępowania jest wciąż chemioterapia, która pozwala pacjentom na osiągnięcie wyłącznie kilkumiesięcznej mediany przeżycia.

Zarejestrowany w listopadzie 2021 roku przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) **sacytuzumab gowitekan** (SAC, Trodelvy®) to pierwszy lek z grupy koniugatów przeciwciała lek (ADC, ang. *Antibody Drug Conjugate*) dedykowany pacjentom z TNBC, po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii paliatywnego leczenia systemowego. Co warto podkreślić, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA; ang. *Food and Drug Administration*) przed rejestracją (kwiecień 2021 roku) nadała SAC status **terapii przełomowej** (ang. *breakthrough therapy*), uznając tym samym na podstawie wstępnych dowodów klinicznych, że lek ten może wykazywać znaczną poprawę w porównaniu z dostępną terapią w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych. Leki posiadające status terapii przełomowej oceniane są w przyspieszonym trybie, gdyż dotyczą leczenia poważnego stanu chorobowego z istniejącą wysoką niezaspokojoną potrzebą zdrowotną [7–9].

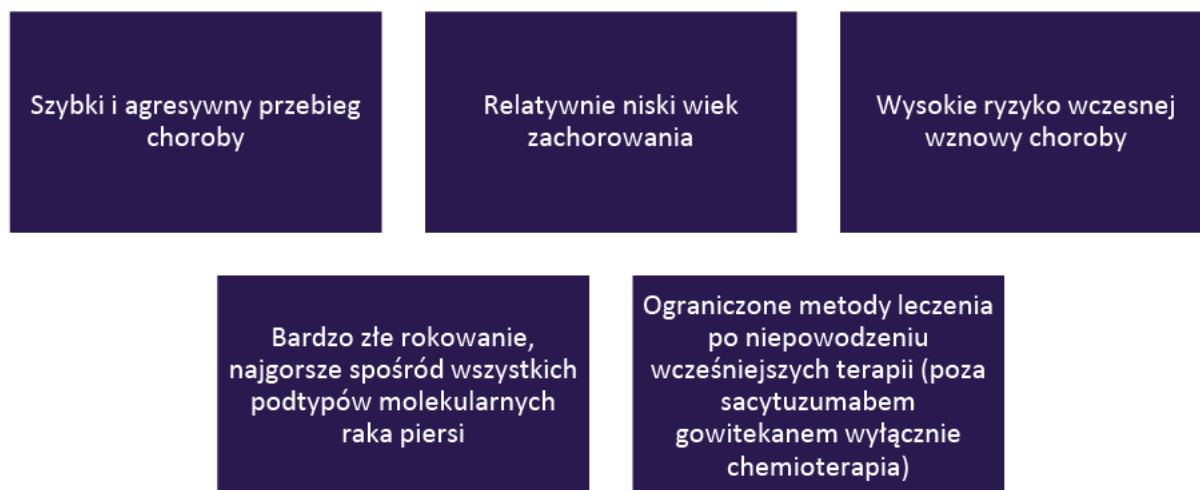
W lutym 2022 roku SAC (produkt leczniczy Trodelvy®) został ujęty przez AOTMiT w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności we wskazaniu: nieresekcyjny lub przerzutowy TNBC, w monoterapii, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie. Następnie w maju 2022 roku SAC został ujęty na liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności opublikowanej przez Ministra Zdrowia, a od 1 listopada 2022 roku sacytuzumab gowitekan (produkt leczniczy Trodelvy®) jest

refundowany w Polsce w ramach Funduszu Medycznego. W 2023 roku z terapii SAC finansowanej w ramach Funduszu Medycznego skorzystało 315 pacjentów z TNBC [10, 11]. W związku ze zbliżającą się datą wygaśnięcia decyzji refundacyjnej przeprowadzono aktualizację pełnego raportu HTA.

Zgodnie z wynikami badania rejestracyjnego III fazy ASCENT, sacytuzumab gowitekan w porównaniu ze standardową chemioterapią wykazuje wysoką skuteczność, **blisko dwukrotnie wydłużając medianę przeżycia całkowitego** pacjentów (11,8 vs 6,9 mies.). Stosowanie SAC w porównaniu z chemioterapią wiązało się z istotnym statystycznie, ponad 10-krotnym zwiększeniem szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie (OR = 10,99 [5,66; 21,36]). Co więcej, stosowanie SAC w porównaniu z chemioterapią przyczyniło się do poprawy jakości życia pacjentów w odniesieniu do globalnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego, jak również w odniesieniu do odczuwania objawów takich jak zmęczenie, ból, duszność i bezsenność. Wyniki badania ASCENT, jak i opinia EMA wskazują, że SAC jest opcją, którą można stosować także u pacjentów z obecnymi stabilnymi przerzutami do mózgu. O wysokiej skuteczności SAC świadczą także liczne badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej [12–14].

Dopuszczenie do obrotu, a następnie objęcie refundacją SAC stanowiło istotny przełom w leczeniu chorych z TNBC, którzy dotychczas stanowili jedyną grupę bez powszechnego dostępu do terapii celowanej. Wobec powyższego dalsza refundacja SAC jest szczególnie ważna w kontekście bardzo ograniczonych możliwości leczenia tak agresywnego nowotworu jakim jest TNBC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Rysunek 1.
Niezaspokojone potrzeby pacjentów z TNBC



2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

RAK PIERSI

Rak piersi (ang. *breast cancer*), to złośliwy nowotwór wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego [15]. Wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10; ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) przypisany jest do kodu **C50** [15].

Według opracowanej w 2018 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO; ang. *World Health Organization*) i obowiązującej od 2022 roku nowej klasyfikacji tj. klasyfikacji ICD-11 rak piersi jest przypisany do kodów 2C60–2C65; 2C6Y, 2C6Z i dodatkowych podkodów dla kodu 2C61 (Tabela 35, Aneks A) [16, 17].

POTRÓJNIE UJEMNY RAK PIERSI (TNBC)

Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC; ang. *Triple negative breast cancer*) nazywany także potrójnie negatywnym rakiem piersi lub trójujemnym rakiem piersi to nowotwór charakteryzujący się:

1. brakiem obecności receptorów hormonów steroidowych:

1.1. estrogenowego (ER) i

1.2. progesteronowego (PgR), oraz

2. negatywnym statusem receptora HER2 tj. brakiem nadekspresji *HER2* [18].

ZNACZENIE RECEPTORÓW HORMONÓW STEROIDOWYCH I STATUS RECEPTORA HER2

Estrogen i progesteron to dwa hormony steroidowe, które pełnią ważną rolę m.in. w prawidłowym rozwoju gruczołu piersiowego. Kompleksy tworzone przez estrogen i progesteron ze swoimi receptorami (receptorem estrogenowym (ER) i receptorem progesteronowym (PgR)) doprowadzają do zapoczątkowania szlaku sygnałowego, którego efektem jest podział komórek. W przypadku procesu nowotworowego występuje nadekspresja receptorów hormonów steroidowych, co doprowadza do nadmiernego podziału komórek i powstawaniu guza w piersi. Hormonowrażliwy rak piersi jest więc rakiem reagującym na sygnał indukowany poprzez powstawanie kompleksu hormon–receptor hormonalny. Ingerencja w ten sygnał jest podstawą działania leków dedykowanych temu podtypowi raka (np. inhibitorów aromatazy) [21–24].

Białko kodowane przez gen *HER2* jest transbłonowym receptorem o właściwościach kinazy tyrozynowej. Poprzez działanie białka HER2 stymulowane są szlaki sygnalizacji komórkowej PI3K/Akt/mTOR. W prawidłowych komórkach występują 2 kopie genu *HER2* – ich ekspresja

doprowadza do powstawania około 50 tys. cząsteczek białka w każdej komórce. Zbyt duża liczba kopii genu *HER2* (amplifikacja genu), prowadzi zazwyczaj do 10–100-krotnego zwiększenia liczby białek HER2 w komórce, co wpływa na zwiększenie nadekspresji receptora. W efekcie zwiększona liczba receptorów HER2 doprowadza do nowotworzenia i szybkiego wzrostu guza. Zgodnie z danymi literaturowymi nowotwory z nadekspresją receptora HER2 są bardziej odporne na leczenie. Z drugiej jednak strony znajomość wpływu mechanizmu powstawania raka piersi poprzez nadekspresję HER2 umożliwia tworzenie odpowiednich mechanizmów służących ich blokowaniu (leki celowane) [25, 26].

Brak receptorów hormonów steroidowych i nadekspresji receptorów białka HER2 uniemożliwia oddziaływanie na szlaki sygnalizacyjne indukowane przez oba typy receptorów.

KLASYFIKACJA RAKA PIERSI

Najczęściej stosowaną molekularną klasyfikacją raka piersi jest ta uwzględniająca stan wyżej opisanych receptorów hormonów steroidowych (HR+/HR-) tj. obecność ekspresji receptora estrogenowego (ER) i progesteronowego (PgR) oraz obecność ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, ang. *Human Epidermal Growth Factor 2*). Biorąc pod uwagę klasyfikację molekularną raka piersi dzieli się na 4 podtypy:

3. hormonowrażliwy rak piersi tj. rak piersi z obecnością receptorów hormonów steroidowych, w tym:
 - 3.1. z obecnością nadekspresji HER2 (HR+/HER2-)
 - 3.2. bez obecności nadekspresji HER2 (HR+/HER2+),
4. rak piersi hormononiewrażliwy tj. rak piersi z brakiem receptorów hormonów steroidowych, w tym
 - 4.1. z obecnością nadekspresji HER2 (HR-/HER2+),
 - 4.2. bez obecności nadekspresji HER2, czyli potrójnie ujemny rak piersi (HR-, HER2-) [15, 18].

Nowotwory piersi mogą być także określane według klasyfikacji opartej na oznaczeniu genów badanych przy użyciu mikromacierzy oraz rodzaju komórek, z których się wywodzą. W ramach tej klasyfikacji wyróżnia się:

5. raki luminalne (wywodzące się z warstwy wewnętrznej komórek przewodowych piersi),
 - 5.1. luminalne A – charakteryzujące się wysoką ekspresją genów związanych z czynnością receptorów estrogenowych i zarazem z niewielką ekspresją genów związanych z proliferacją oraz genów związanych z ekspresją receptora HER2,
 - 5.2. luminalne B – charakteryzujące się ekspresją genów receptorów hormonalnych (nie tak wysoką jak w przypadku typu A) oraz wysokim poziomem proliferacji komórkowej,
6. raki HER2-dodatnie, nazywane także nieluminalnymi (z obecnością nadekspresji HER2),
7. raki typu podstawnego „*basal-like*” (raki wywodzące się z komórek mioepitelialnych przewodów piersiowych, które charakteryzuje najczęściej brak obecności receptorów hormonalnych i nadekspresji HER2) [19, 20].

W publikacjach dotyczących raka piersi często prezentowane są typy raka piersi, które łączą ze sobą klasyfikacje ze względu na stan receptorów hormonów steroidowych i receptora HER2 oraz klasyfikację ze względu na cechy profilu ekspresji genów w tkance guza (Tabela 1).

Tabela 1.
Typy raka piersi ze względu na status receptorów hormonalnych i receptora HER2

Kryterium	Podtyp raka piersi				
	Luminalny A	Luminalny B		HER2+ neluminalny	Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC)
		HER2-	HER2+		
HR (estrogenowy i/lub progesteronowy)	+	+	+	-	-
HER2	-	-	+	+	-
Ekspresja genu Ki67	<mediany dla ośrodka*	≥mediany dla ośrodka*	Każdy**	Każdy**	Każdy**

*Ocena przeprowadzana na podstawie odsetka jąder komórek nowotworu wybarwionych przy zastosowaniu przeciwciała Ki67. Kryterium dodatniego odczynu nie jest ostatecznie ustalone.

**Określenie podtypu z HER2+ lub TNBC jest niezależne od kryterium Ki67.

Dane literaturowe wskazują, że TNBC jest heterogenny pod względem obrazu molekularnego. W większości przypadków (70–80%) TNBC to rak piersi typu „*basal like*”. Istnieją także klasyfikacje, w ramach których w oparciu o analizę genów występujących w mikromacierzy rozróżnia się poszczególne podtypy TNBC „*basal like*” (typ 1 i 2) oraz dodatkowo inne podtypy jak np. raki mezenchymalne (Tabela 2) [21, 22].

Tabela 2.
Klasyfikacje molekularne TNBC [21]

Autor klasyfikacji		
Lehman 2011	Burstein 2015	Lehman 2016
<ul style="list-style-type: none"> • basal like typ I • basal like typ II • immunomodulujący • mezenchymalny, • mezenchymalny podobny do komórek macierzystych • luminalny z ekspresją receptora androgenowego (LAR) 	<ul style="list-style-type: none"> • basal like (immunosupresorowy) • basal like (immunoaktywujący) • mezenchymalny, • luminalny z ekspresją receptora androgenowego (LAR) 	<ul style="list-style-type: none"> • basal like typ I • basal like typ II • mezenchymalny • luminalny z ekspresją receptora androgenowego (LAR)

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Świat i Europa

CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z danymi GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) **rak piersi to najczęściej diagnozowany nowotwór na świecie**. W 2022 roku 5-letnia chorobowość na raka piersi wynosiła ponad 8 mln przypadków, w tym ponad 2 mln w Europie (Tabela 3) [3]. Rak piersi w niemal 100 procentach dotyczy populacji kobiet. Według szacunków występujący u mężczyzn obejmuje mniej niż 1% przypadków tego nowotworu [23].

Tabela 3.
Chorobowość związana z rakiem piersi (ICD-10 C50) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [3]

Płeć	Chorobowość					
	1-roczną		3-letnią		5-letnią	
	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.
Świat						
Kobiety	1 871 979	47,9	5 255 780	134,3	8 178 393	209,0
Mężczyźni	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Ogółem	1 871 979	47,9	5 255 780	134,3	8 178 393	209,0
Europa						
Kobiety	510 807	132,2	1 456 469	377,0	2 296 495	594,5
Mężczyźni	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Ogółem	510 807	132,2	1 456 469	377,0	2 296 495	594,5

W raportach GLOBOCAN 2022 nie raportowano przypadków zachorowań lub zgonów wśród mężczyzn, a wartości raportowane dla kobiet odpowiadają wartościom dla obu płci ogółem.

ZAPADALNOŚĆ

Dane epidemiologiczne zebrane w ramach bazy GLOBOCAN wskazują, że w 2022 roku odnotowano ponad 2 mln nowych przypadków raka piersi na świecie, w tym pół mln przypadków w Europie. Współczynnik standaryzowany ze względu na wiek (ASR; ang. *age-standardized ratio*) liczony na 100 tys. przypadków wskazuje, że zapadalność na raka piersi w Europie jest wyższa w stosunku do zapadalności w skali świata (75,6 vs 46,8; Tabela 4) [3].

Tabela 4.
Zapadalność na raka piersi (ICD-10 C50) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [3]

Płeć	Zapadalność		
	Liczba przypadków	Współczynnik surowy na 100 tys.	ASR na 100 tys.
Świat			
Kobiety	2 296 840	58,7	46,8
Mężczyźni	bd	bd	bd
Ogółem	2 296 840	58,7	46,8
Europa			
Kobiety	557 532	144,3	75,6
Mężczyźni	bd	bd	bd
Ogółem	557 532	144,3	75,6

ASR – współczynnik standaryzowany wiekiem (ang. *Age-standardized ratio*);

W raportach GLOBOCAN 2022 nie raportowano przypadków zachorowań lub zgonów wśród mężczyzn, a wartości raportowane dla kobiet odpowiadają wartościom dla obu płci ogółem.

UMIERALNOŚĆ

Rak piersi zajmuje czwarte miejsce na świecie (po raku płuc, raku jelita grubego i raku wątroby) i trzecie w Europie (po raku płuc i raku jelita grubego) wśród nowotworów będących najczęstszą przyczyną zgonów. W 2022 roku nowotwór ten spowodował prawie 700 tysięcy zgonów na świecie, w tym około 150 tysięcy w Europie (Tabela 5) [3].

Tabela 5.
Umieralność na raka piersi (ICD-10 C50) na świecie i w Europie podstawie danych GLOBOCAN 2022 [3]

Płeć	Umieralność		
	Liczba przypadków	Współczynnik surowy na 100 tys.	ASR na 100 tys.
Świat			
Kobiety	666 103	17,0	12,7
Mężczyźni	bd	bd	bd
Ogółem	666 103	17,0	12,7
Europa			
Kobiety	144 439	37,4	14,6
Mężczyźni	bd	bd	bd
Ogółem	144 439	37,4	14,6

ASR – współczynnik standaryzowany wiekiem (ang. *Age-standardized ratio*)

W raportach GLOBOCAN 2022 nie raportowano przypadków zachorowań lub zgonów wśród mężczyzn, a wartości raportowane dla kobiet odpowiadają wartościom dla obu płci ogółem.

2.2.2. Polska

Nie odnaleziono polskich wskaźników chorobowości, zapadalności i umieralności dotyczących TNBC. Poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne dla raka piersi ogółem (ICD-10 C50).

CHOROBOWOŚĆ

Dane epidemiologiczne z bazy GLOBOCAN jak i Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazują, że rak piersi jest najbardziej rozpowszechnionym nowotworem u kobiet w Polsce. Według danych GLOBOCAN zajmuje pierwsze miejsce pod względem chorobowości. Raportowana w bazie GLOBOCAN 5-letnia chorobowość raka piersi w Polsce w 2022 roku wynosiła ponad 100 tys. (Tabela 6) [3]. W przypadku KRN w 2021 roku 5-letnia i 10-letnia chorobowość raka piersi w Polsce wynosiła odpowiednio blisko 85 tys. i ponad 147 tys. przypadków (Tabela 7) [2].

Zgodnie z danymi NFZ cytowanymi w opublikowanej w 2021 roku analizie weryfikacyjnej do wniosku o finansowanie leku Talzenna (talazoparyb), w 2020 roku liczba osób z rakiem piersi (stanowiącym rozpoznanie główne lub współlistniejące) wynosiła ponad 390 tysięcy (Tabela 8).

Tabela 6.
Chorobowość związana z rakiem piersi (ICD-10 C50) w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [3]

Płeć	Chorobowość					
	1-rocza		3-letnia		5-letnia	
	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.
Kobiety	22 122	113,7	63 283	325,3	100 017	514,1
Mężczyźni	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Ogółem	22 122	113,7	63 283	325,3	100 017	514,1

W raportach GLOBOCAN 2022 nie raportowano przypadków zachorowań lub zgonów wśród mężczyzn, a wartości raportowane dla kobiet odpowiadają wartościom dla obu płci ogółem.

Tabela 7.
Chorobowość związana z rakiem piersi (ICD-10 C50) wg danych KRN [2]

Płeć	Chorobowość 5-letnia (2017–2021)	Chorobowość 10-letnia (2012–2021)
Kobiety	84 280	146 288
Mężczyźni	573	889
Ogółem	84 853	147 177

Tabela 8.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym raka piersi (ICD-10 C50) wg danych NFZ przedstawionych w AWA Talzenna [24]

Populacja	Rok		
	2018	2019	2020
ICD-10 C50	368 297	400 316	392 946

ZAPADALNOŚĆ

Według danych GLOBOCAN w 2022 roku w Polsce odnotowano ponad 24 tys. zachorowań na raka piersi [6]. Z kolei dane pochodzące z KRN wskazują, że w 2021 roku na raka piersi zachorowało nieco ponad 21 tys. osób, z których niemal wszystkie przypadki dotyczyły kobiet (Tabela 9) [9].

Dane zawarte w Mapach Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) wskazują, że zapadalność rejestrowana¹ na raka piersi wynosiła w 2016 roku ponad 24 tysięcy przypadków na rok (Tabela 10).

Tabela 9.
Zapadalność na raka piersi (ICD-10 C50) w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 i KRN [3, 25]

Płeć	Zapadalność		
	Liczba przypadków	Współczynnik surowy na 100 tys.	ASR na 100 tys.*
GLOBOCAN 2022			
Kobiety	24 418	125,5	66,0
Mężczyźni	bd	bd	bd

¹ Dookreślenie „zarejestrowana” w przypadku danych NFZ oznacza że nie jest to chorobowość lub zapadalność określana na podstawie badań epidemiologicznych, lecz wynikająca ze zdarzeń zarejestrowanych przez płatnika publicznego.

Płeć	Zapadalność		
	Liczba przypadków	Współczynnik surowy na 100 tys.	ASR na 100 tys.*
Ogółem	24 418	125,5	66,0
KRN 2021			
Kobiety	21 079	107,40	59,82
Mężczyźni	167	0,91	0,48
Ogółem	21 246	55,93	31,79

ASR – współczynnik standaryzowany wiekiem (ang. Age-standardized ratio)

W raportach GLOBOCAN 2022 nie raportowano przypadków zachorowań lub zgonów wśród mężczyzn, a wartości raportowane dla kobiet odpowiadają wartościom dla obu płci ogółem.

*W przypadku danych GLOBOCAN standaryzacja względem populacji światowej, w przypadku KRN standaryzacja względem populacji europejskiej.

Tabela 10.
Zapadalność rejestrowana na raka piersi (ICD-10 C50) w Polsce – dane z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ)

Źródło (ref)	Rok	Liczba przypadków
MPZ 2015 [26]	2012	19 472
MPZ 2019 [27]	2016	24 136

UMIERALNOŚĆ

Dane epidemiologiczne pochodzące z GLOBOCAN (2022 rok) wskazują, że rak piersi stanowi drugą po raku płuca, a według KRN trzecią po raku płuca i raku jelita grubego przyczynę zgonu z powodu nowotworów u kobiet [2, 3, 25]. Według KRN w 2021 roku z powodu raka piersi zmarło ponad 6 tysięcy osób [25], natomiast zgodnie z danymi GLOBOCAN za 2022 roku – prawie 9 tysięcy (Tabela 11) [3].

Zestawienie danych polskich, europejskich i światowych danych epidemiologicznych dotyczących raka piersi wskazuje, że polskie wskaźniki umieralności są wyższe niż w skali europejskiej znacznie wyższe niż w skali światowej (Wykres 1) [3].

Tabela 11.
Umieralność na raka piersi (ICD-10 C50) w Polsce podstawie danych GLOBOCAN 2022 i KRN [3, 25]

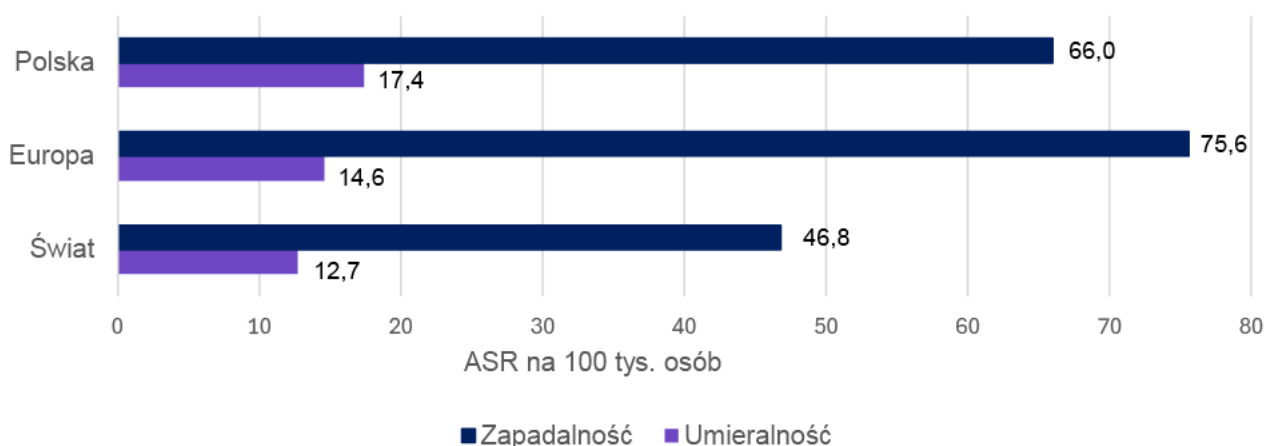
Płeć	Umieralność		
	Liczba przypadków	Współczynnik surowy na 100 tys.	ASR na 100 tys.
GLOBOCAN 2022			
Kobiety	8 723	44,8	17,4
Mężczyźni	bd	bd	bd
Ogółem	8 723	45,1	17,4
KRN 2021			
Kobiety	6 406	32,64	13,60
Mężczyźni	63	0,34	0,17
Ogółem	6 469	17,03	7,63

ASR – współczynnik standaryzowany wiekiem (ang. Age-standardized ratio)

W raportach GLOBOCAN 2022 nie raportowano przypadków zachorowań lub zgonów wśród mężczyzn, a wartości raportowane dla kobiet odpowiadają wartościom dla obu płci ogółem.

*W przypadku danych GLOBOCAN standaryzacja względem populacji światowej, w przypadku KRN standaryzacja względem populacji europejskiej.

Wykres 1.
Współczynnik zapadalności i umieralności na raka piersi (ICD 10: C50) w Europie oraz Polsce wg GLOBOCAN 2022 [3]



ASR – współczynnik standaryzowany wiekiem (ang. *age-standardized ratio*)

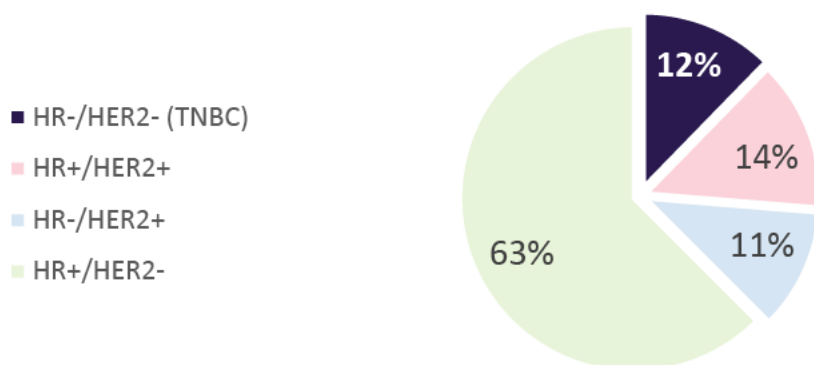
ODSETEK PACJENTÓW Z TNBC (HR-/HER2-)

Według różnych źródeł TNBC stanowi najczęściej 10–12% wszystkich podtypów molekularnych raka piersi (Tabela 12, Wykres 2) [28–33].

Tabela 12.
Częstość występowania TNBC

Źródło danych	Kraj	Okres badania	Odsetek pacjentów z TNBC
Ess 2018 [28]	Szwajcaria	2003–2005	11%
Ignatov 2018 [29]	Niemcy	2000–2016	11,4%
Fallahpour 2017 [31]	Kanada	2010–2012	11,3%
Howlader 2014 [32]	Stany Zjednoczone	2010	12,2%
Hammond 2016 [33]	Kanada	2004–2010	10%

Wykres 2.
Częstość występowania poszczególnych podtypów raka piersi w zależności od statusu receptorów HR i HER2 (Dai 2015) [30]



2.3. Etiologia i patogeneza

Bezpośrednią przyczyną raka piersi jest niekontrolowane namnażanie komórek nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Etiologia nowotworu jest złożona i uwarunkowana wieloma czynnikami [34], wśród których wymienia się:

8. wiek,
9. czynniki hormonalne i reprodukcyjne,
10. czynniki genetyczne,
11. spożywanie alkoholu,
12. aktywność fizyczną i masę ciała,
13. dietę,
14. pracę w nocy,
15. czynniki zakaźne [35].

WIEK

W przypadku raka piersi zauważa się wzrost zachorowalności po 35. roku życia. Największą grupę chorujących stanowią osoby w grupie wiekowej 50–70 lat, którą w znacznej części stanowią kobiety po menopauzie (zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi związane m.in. z czynnikami hormonalnymi) [36].

TNBC to podtyp raka, który wyróżnia się spośród pozostałych podtypów relatywnie niższym wiekiem zachorowania. W uwzględniającym ponad 50 tysięcy pacjentek z różnymi podtypami raka piersi amerykańskim badaniu populacyjnym wykazano, że szansa rozpoznania TNBC u kobiet w wieku <40 lat była około 2-krotnie większa niż u kobiet w wieku od 50 do 64 lat (OR = 1,95 [1,90; 2,01]) [37].

CZYNNIKI HORMONALNE I REPRODUKCYJNE

Wyniki analiz wskazują, że pierwsza miesiączka w wieku 14 lat lub późniejszym zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi niezależnie od jego podtypu (RR = 0,86 [0,79; 1,00], rak piersi ogółem). Kolejnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia raka piersi jest urodzenie pierwszego dziecka przed ukończeniem 30. roku życia lub co najmniej 3 ciąży (RR = 0,78). Wśród czynników chroniących przed wystąpieniem raka piersi jest także karmienie piersią, które trwa co najmniej 12 miesięcy [35]. Karmienie piersią oraz wcześniejszy wiek zajścia w ciążę jest również czynnikiem zmniejszającym ryzyko zachorowania na TNBC. Natomiast w przeciwieństwie do danych dotyczących raka piersi ogółem, późne wystąpienie pierwszej miesiączki nie ma wpływu na ryzyko zachorowania na TNBC [35].

CZYNNIKI GENETYCZNE

Znacznie zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi wynika z obecności mutacji genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (BRCA1/2; ang. *BReast CAncer gene*). Obie mutacje są odpowiedzialne za ponad 90% dziedzicznych przypadków nowotworu. Ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek mutacji BRCA1 zwiększa się z wiekiem – u kobiet do 50. roku życia wynosi 30%, a do 75. roku życia około 66% w

porównaniu z kobietami bez mutacji BRCA1. Z kolei w przypadku obecności mutacji BRCA2 ryzyko zachorowania na raka piersi mieści się w granicach 31–56% w porównaniu z pacjentkami bez mutacji BRCA2 [38]. Około 75% nowotworów piersi z mutacją BRCA1/2 to TNBC, a wśród TNBC u około 10-42% stwierdza się mutację BRCA1/2 [35].

Tabela 13.
Czynniki wpływające na ryzyko zachorowania na raka piersi (ogółem) oraz TNBC (opracowanie własne)

Czynnik	Rak piersi (ogółem)	TNBC
Wiek poniżej 40 lat	↓	↑
Urodzenie dziecka przed 30 r.ż.	↓	↓
Karmienie piersią	↓	↓
Późne wystąpienie pierwszej miesiączki	↓	-
Mutacja BRCA1/2	↑	↑

2.4. Diagnostyka i ocena stopnia zaawansowania

Rak piersi może przez dłuższy czas pozostawać bezobjawowy. Do rozpoznania nowotworu piersi dochodzi najczęściej poprzez zauważenie przez samego pacjenta guzka lub zmian skórnych w obrębie piersi. Metody diagnostyczne służące rozpoznaniu raka piersi można zaliczyć do kilku grup:

16. diagnostyki podstawowej (w tym metod przesiewowych),
17. diagnostyki molekularnej [15, 18].

DIAGNOSTYKA PODSTAWOWA

W ramach diagnostyki podstawowej przeprowadzane są przede wszystkim badania obrazowe, jak również badania patomorfologiczne oraz laboratoryjne (Rysunek 2) [15, 18].

Rysunek 2.**Metody stosowane w ramach diagnostyki podstawowej raka piersi [15, 18]****Diagnostyka obrazowa**

- Mammografia (MG) - jedyna i skuteczna populacyjna metoda wczesnego wykrycia guza. Badanie MG wykonuje się w dwóch podstawowych projekcjach (skośnej i górno-dolnej). W Polsce rutynowemu badaniu MG (program badań przesiewowych) podlegają pacjentki w wieku 50–69 lat,
- ultrasonografia (USG) - badanie uzupełniające do MG, umożliwi rozpoznanie torbieli i włókniako-gruczolaków. Jest przydatne do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (u młodych kobiet), u których ocena mammograficzna jest trudna,
- rezonans magnetyczny (MRI, ang. magnetic resonance imaging) - badanie wykazujące największą czułość (ok.95%) - jego miejsce w standardowym postępowaniu diagnostycznym nie zostało ostatecznie ustalone. Wyjątkiem są przypadki kobiet z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (np. nosicielki genów BRCA1 i BRCA2) oraz kobiety z podejrzeniem raka piersi poddane w przeszłości zabiegom plastycznym dotyczącym piersi (np. po implantacji protezy). Rola MRI stopniowo ulega zwiększeniu, głównie w ocenie rozległości naciekania nowotworu, szczególnie gdy wyniki MG i USG są rozbieżne. Poza tym pod uwagę bierze się zastosowanie MRI do różnicowania wznowy miejscowej i nietypowych zmian popromiennych.

Badania patomorfologiczne

- Badania umożliwiające dokonanie potwierdzenia diagnozy raka piersi oraz klasyfikacji histologicznej raka piersi na raki przedinwazyjne (stanowiące ok. 20%) i raki inwazyjne tj. naciekające (stanowiące ok.80%).

Badania laboratoryjne

- Morfologia krwi z rozmazem, podstawowe badania biochemiczne ((m.in. określające wydolność wątroby i nerek oraz stężenia wapnia i fosfatazy alkalicznej),
- markery surowicze (np. CA 15-3 lub CEA) w rozpoznawaniu raka piersi nie mają ustalonej roli; nie jest zalecane ich oznaczanie w rutynowej praktyce klinicznej.

DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA

Po potwierdzeniu obecności komórek nowotworowych niezbędne jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej umożliwiającej określenie molekularnego podtypu raka piersi i wdrożenia adekwatnego leczenia. Ekspresję receptorów hormonów steroidowych (ER i PgR) ocenia się immunohistochemicznie (IHC) w utrwalonym w buforowanej formalinie materiale tkankowym. Możliwa jest także ocena materiału biologicznego metodą immunopatologiczną w utrwalonych w alkoholu preparatach cytologicznych (np. w aspiratach cienkoigłowych), jednak badanie to jest mniej wiarygodne i stosuje się je tylko wówczas, kiedy nie ma możliwości uzyskania materiału tkankowego. W opisie wyniku badania należy podać odsetek i siłę wybarwienia jąder komórek nowotworowych z dodatnim odczynem. Można także przedstawić te wyniki, posługując się skalą Allreda (0–8). Ze względu na fakt, że w trakcie progresji nowotworu może dojść do zmiany stanu receptorów, zaleca się (w miarę możliwości) ich ponowną ocenę w zmianach wtórnych (wznowie lub przerzucie) [18].

Ekspresję *HER2* również ocenia się metodą IHC, ale wyłącznie w materiale tkankowym (ocena histologiczna). Przy ocenie liczby kopii genu *HER2* przy użyciu IHC stosuje się 4-stopniową skalę opracowaną w 2018 roku przez *American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP)*. Wyniki niejednoznaczne (graniczne) są weryfikowane metodą hybrydyzacji in situ (np. FISH, ang. *fluorescent in situ hybridization* lub CISH, ang. *chromogenic in situ hybridization*; Tabela 14). W badaniach nad lekami nowej generacji dodatkowo wyróżnia się grupę pacjentów z rakiem piersi *HER2-low*. Określenie to cechuje chorych z niską ekspresją *HER2*, a dokładniej ekspresją *HER2* z wynikiem 1+ lub 2+ potwierdzonym metodą IHC przy jednoczesnym negatywnym wyniku dotyczącym ekspresji *HER2* w badaniu metodą ISH. Aktualnie wytyczne praktyki klinicznej w klasyfikacji raka piersi

nie wyodrębniają tej podgrupy, a chorzy z rakiem piersi HER2-*low* są zaliczani do podtypu HER2- [18, 39, 40].

Tabela 14.
Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO [18]

Wynik	Interpretacja (stan receptora HER2)
0	Wynik ujemny
1+	
2+	Wynik niejednoznaczny (graniczny), wymaga dalszego postępowania diagnostycznego — ocena metodą wymaga potwierdzenia liczby kopii genu HER2 metodą hybrydyzacji in situ z tego samego materiału lub ponownej oceny IHC, lub metodą hybrydyzacji in situ z innego materiału z badanego nowotworu
3+	Wynik dodatni

W ramach procesu diagnostycznego, zwłaszcza przed podejmowaniem decyzji o leczeniu systemowym może podlegać ocenie także ekspresja genu Ki67. Wysoka ekspresja tego genu świadczy o wysokim stopniu proliferacji, a tym samym o poziomie złośliwości nowotworu. Oznaczenia ekspresji Ki67 dokonuje się metodą IHC. Rekomendacje dotyczące oceny tego parametru nadal nie są ściśle sprecyzowane, ze względu na istnienie kilku metodycznych wyzwań takich jak m.in. wyznaczenie wartości odcinającej dla rozróżnienia indeksu dużego i małego (występują rozbieżności pomiędzy poszczególnymi ośrodkami), technik oceny indeksu w przypadku heterogennej rozmieszczenia obszarów o dużej i małej proliferacji [18].

Występująca u części pacjentów z rakiem piersi mutacja BRCA1/2 jest wykrywana na podstawie badań genetycznych z zastosowaniem takich technik jak reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (PCR, ang. *real-time polymerase chain reaction*) oraz tzw. sekwencjonowania następnej generacji (NGS; ang. *next Generation Sequencing*). Na badanie w kierunku nosicielstwa mutacji BRCA1/2 są kierowani najczęściej pacjenci, u których w rodzinie występowały przypadki raka piersi. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ASCO z 2024 roku wszyscy nowo zdiagnozowani chorzy z rakiem piersi w wieku ≤ 65 lat powinni być testowani pod kątem obecności mutacji BRCA1/2 [18, 41, 42].

Pacjenci z TNBC w pierwszej linii leczenia posiadają dostęp do immunoterapii z użyciem pembrolizumabu. Przy kwalifikacji do tego leczenia konieczne jest potwierdzenie ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu – wymagana jest udokumentowana potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczona zwalidowanym testem. Ocena ekspresji PD-L1 u pacjentów z TNBC przeprowadza się na podstawie testu IHC. Jedynym testem rekomendowanym przez FDA do oceny ekspresji PD-L1 w TNBC jest test PD-L1 IHC 22C3 oparty na mysich przeciwciałach monoklonalnych [43].

OCENA ZAAWANSOWANIA RAKA PIERSI

Przed rozpoczęciem właściwego leczenia niezbędne jest określenie stopnia zaawansowania nowotworu. Obecnie stosowana klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi opiera się na systemie TNM, uwzględniającym łączną ocenę trzech cech rozpoznania:

18. cecha T – guz pierwotny,
19. cecha N – regionalne węzły chłonne,
20. cecha M – regionalne/odległe umiejscowienie przerzutów (Tabela 36) [18].

Określenie cech TNM umożliwia zaklasyfikowanie pacjenta do odpowiedniego stopnia zaawansowania anatomicznego nowotworu (Tabela 37). W efekcie wyróżnia się 5 głównych stadiów zaawansowania raka piersi:

21. stadium 0 (in situ),
22. stadium I (A i B) nazywane również stadium miejscowym,
23. stadium II (A i B) nazywane również stadium regionalnym wczesnym (przerzuty w 1–3 węzłach chłonnych),
24. stadium III (A,B,C) nazywane również stadium regionalnym późnym (przerzuty w co najmniej 4 węzłach chłonnych) – stadium, które może podlegać leczeniu operacyjnemu (operacyjne/resekcyjne) lub nie podlega leczeniu operacyjnemu (nieoperacyjne/nieresekcyjne),
25. stadium IV nazywane stadium uogólnionym lub rozsiałym (stadium z występowaniem przerzutów odległych [44, 45].

ODSETEK PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM RAKIEM PIERSI

Dane dotyczące zaawansowania choroby w momencie diagnozy uzyskano w oparciu o badanie ankietowe, a także dane NFZ i KRN.



Zgodnie z danymi pochodzącymi z publikacji Wojciechowska 2018, w której do oceny stadium zaawansowania wykorzystano dane z bazy KRN najczęściej rozpoznawanymi w 2010 i 2016 roku stadium zaawansowana raka piersi były stadia wczesne (I i II; Tabela 16) [47]. W publikacji Więckowska 2015² dostępne są dane obejmujące lata 2010–2012, ale rozróżniające rozpoznanie w stopniu I i II. W publikacji przedstawiono polskie dane z bazy KRN, jak i dane KRN uzupełnione o dane NFZ. W 2012 roku najczęściej rozpoznawano raka piersi gdy występował w II stopniu zaawansowania (42–44%), a najrzadziej raka piersi w I stopniu zaawansowania (4–11%, Tabela 17) [48].

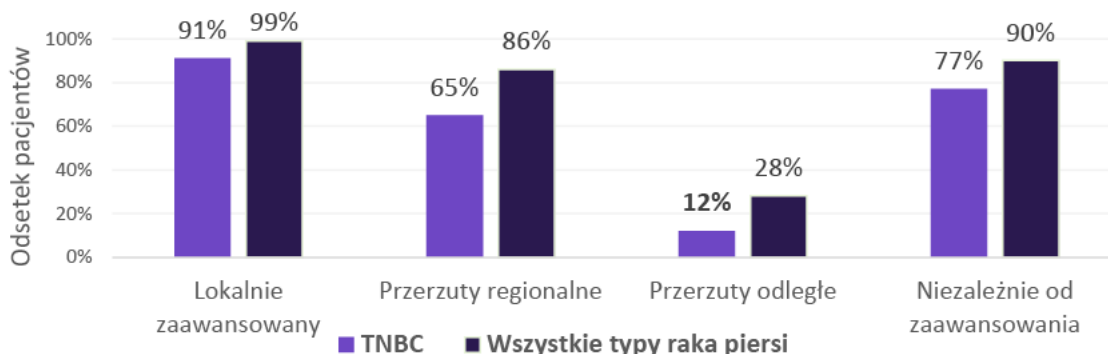
² Publikacja Więckowska 2015 to opracowanie, które miało na celu stworzenie map potrzeb zdrowotnych z obszaru onkologii, w tym raka piersi.

28. wciągnięcie skóry lub brodawki,
29. zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
30. wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
31. zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”);
32. poszerzenie żył skóry sutka;
33. owrzodzenie skóry sutka;
34. powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym [15].

Przebieg TNBC określany jest często jako agresywny. W porównaniu z pozostałymi podtypami raka piersi TNBC wyróżnia wyższe ryzyko wczesnej wznowy po uprzednim leczeniu operacyjnym. W badaniu kohortowym z udziałem 1601 pacjentek wykazano, że pacjentki z TNBC miały zwiększone prawdopodobieństwo odległego nawrotu (HR = 2,6 [2,0; 3,5]; $p < 0,0001$) i zgonu HR = 3,2 [2,3; 4,5] $p < 0,001$) w ciągu 5 lat od rozpoznania w porównaniu z pacjentkami z innymi podtypami raka piersi. Po 5 latach po diagnozie ryzyko to jest zbliżone u wszystkich podtypów raka piersi [49].

Rokowanie u pacjentów z rakiem piersi uzależnione jest od stadium zaawansowania oraz podtypu histologicznego nowotworu. Zgodnie z danymi pochodzącymi z amerykańskiej bazy danych SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) prowadzonej przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne (ACS, ang. American Cancer Society), 5-letnie przeżycie pacjentów niezależnie od stopnia zaawansowania jest wyraźnie niższe w przypadku osób z TNBC w porównaniu z rakiem piersi ogółem (77% vs 90%). W przypadku najbardziej zaawansowanego stadium tj. stadium z odległymi przerzutami (stadium IV) TNBC charakteryzuje się odsetkiem 5-letnich przeżyć na poziomie 12%, podczas gdy biorąc pod uwagę wszystkie typy raka piersi ten odsetek wynosi 28% (Wykres 3) [50, 51].

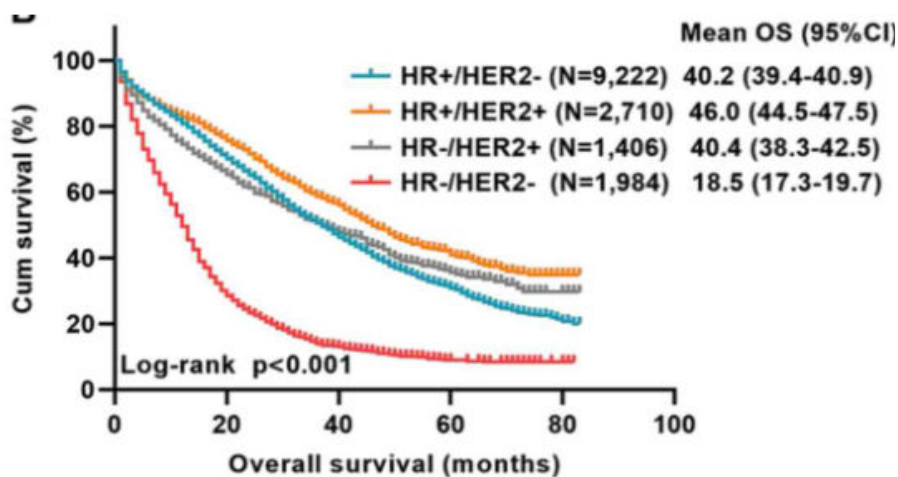
Wykres 3.
Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem piersi (niezależnie od jego podtypu) i z TNBC [50, 51]



W badaniu Yang 2020 oceniano wpływ podtypów molekularnych raka piersi (HR+ HER2-, HR+ HER2+, HR- HER2+ oraz HR- HER2- tj. TNBC) na przeżycie całkowite u ponad 300 tys. pacjentek z rakiem piersi. Wśród 15 tysięcy pacjentek z rakiem piersi w stadium przerzutowym najkrótszą średnią przeżycia całkowitego wykazano u pacjentek z TNBC. Średnia przeżycia u pacjentki z TNBC była ponad 2-krotnie krótsza niż w przypadku pacjentek z pozostałymi podtypami raka (18,5 mies. vs >40 mies.; Wykres 4) [52].

Obecność nadekspresji HER2 (rak HER2+) wiązana była wcześniej z gorszym rokowaniem w raku piersi. Obecnie, gdy opracowane są terapie ukierunkowane na HER2 uważa się, że jest to czynnik, który może pozytywnie wpływać na przeżycie pacjentów [53].

Wykres 4.
Przeżycie całkowite w zależności od podtypu histologicznego raka piersi [52]



Źródło grafiki: Yang 2020 [52]. TNBC – rak HR-/HER2-.

Czynnikiem wpływającym zarówno na przebieg, jak i rokowanie pacjentów z TNBC jest poziom ekspresji białka Ki67, będącego markerem proliferacji komórkowej. Zgodnie z danymi z badania Arafah 2021 obejmującego dane dla 52 pacjentów z TNBC wysoka ekspresja Ki67 jest istotnie skorelowana ($p < 0,05$) z:

35. zajęciem węzłów chłonnych,
36. występowaniem choroby o przebiegu agresywnym,
37. wyższym stopniem podziału jądrowego,
38. wyższym stopniem zaawansowania choroby,
39. brakiem uzyskiwania całkowitej odpowiedzi na leczenie,
40. gorszym przeżyciem pacjentów [54].

Występowanie mutacji BRCA1/2 najprawdopodobniej nie ma wpływu na przebieg naturalny TNBC. Potwierdzają to wyniki badania obserwacyjnego Pogoda 2020 przeprowadzonego w populacji 502 pacjentów z TNBC leczonych chemioterapeutycznie w latach 2005–2008 w warszawskim Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie. Spośród całej populacji u 124 osób występowały przypadki TNBC lub raka jajnika w wywiadzie. U 30 pacjentów (24%) wykazano występowanie mutacji BRCA1/2. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej różnicy między pacjentami z mutacją BRCA1/2 lub bez mutacji w zakresie przeżycia całkowitego ($p \leq 0,649$) oraz ryzyka zgonu z powodu TNBC ($p \leq 0,333$) oraz przeżycia od wykrycia przerzutów ($p = 0,865$) [55]. Brak związku między mutacjami BRCA1/2 i rokowaniem pacjentów z TNBC wykazano także w badaniu obserwacyjnym Ballatore 2016. W ramach badania porównywano przeżycie wolne od progresji oraz odsetki 5-letnich przeżyć pomiędzy grupą 55 kobiet z mutacją BRCA1/2 i 48 bez mutacji BRCA1/2. Wyniki wykazały brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami [56].

Przerzuty w przebiegu TNBC najczęściej dotyczą płuc oraz innych narządów miękkich, a także mózgu [5, 57]. Szczególnie niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w przebiegu raka piersi są przerzuty do mózgu. Ogólne dane literaturowe wskazują, że mediana przeżycia pacjentów z rakiem piersi i ze stwierdzonymi przerzutami do mózgu wynosi od 2 do około 25 miesięcy pomimo zastosowanego leczenia (leczenia CTH, leczenia operacyjnego przerzutów oraz radioterapii). Ponadto przerzuty do mózgu wiążą się z występowaniem deficytów neurologicznych, które skutkują obniżoną jakością życia. Na rokowanie chorych na raka piersi, u których rozwijają się przerzuty do mózgu wpływa kilka czynników, w tym m.in. podtyp kliniczny. Najgorzej rokują pacjenci z przerzutami do mózgu, u których występuje TNBC – ich przeżycie wynosi od 2 do 4 miesięcy. W przypadku hormonowrażliwego raka piersi oraz raka HR-/HER2+ to przeżycie wynosi od 4 do 7 miesięcy [58, 59]. Zdolność do dostarczania systemowej CTH do przerzutów do mózgu niewiele się różni od możliwości jej dostarczenia do przerzutu zlokalizowanego w każdym innym miejscu. Brak skuteczności leczenia przerzutów do mózgu z zastosowaniem CTH wynika w większym stopniu z chemiowrażliwości niż ze zdolności przenikania bariery krew-mózg [59]. Obecnie kwestia skutecznego leczenia przerzutów do mózgu w przebiegu raka piersi jest przedmiotem badań z zastosowaniem różnego typu leków. Obiecujące wstępne wyniki przynoszą badania z zastosowaniem kinaz tyrozynowych oraz koniugatów przeciwciała lek (ADC, ang. *Antibody Drug Conjugate*), w tym koniugatów wiążących przeciwciała z irynotekaniem [60].

2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Rak piersi to najczęstszy pod względem rozpowszechnienia i drugi pod względem umieralności (po nowotworze płuca) nowotwór złośliwy wśród kobiet, z czego wynika istotne obciążenie społeczno-ekonomiczne.

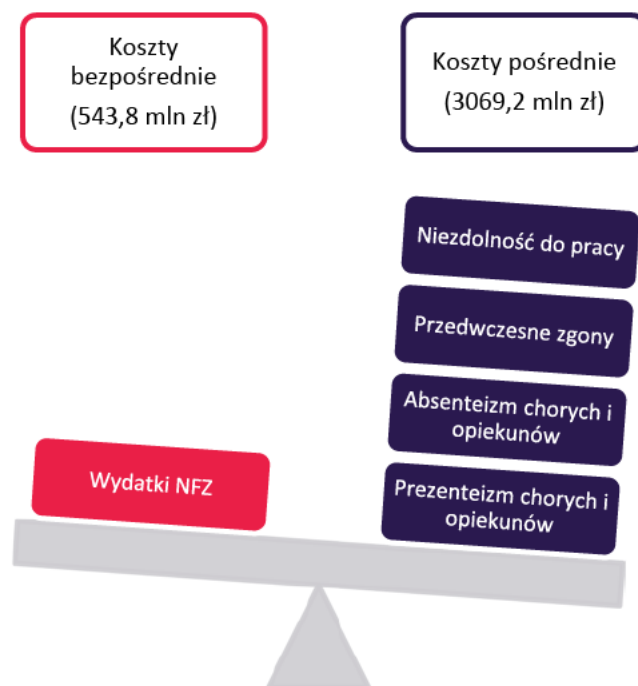
Przy ocenie społeczno-ekonomicznych skutków raka piersi należy uwzględnić wpływ jaki ma choroba na jakość życia pacjentów. Analiza wywiadów przeprowadzonych z udziałem około 40 pacjentek z przerzutowym rakiem piersi wykazała, że chore muszą stawiać czoła szerokiej gamie medycznych, praktycznych i emocjonalnych wyzwań, które wpływają na jakość ich życia. Ponad połowa pacjentek wskazała, że najbardziej uciążliwym fizycznym objawem choroby jest zmęczenie oraz ból. Uczestniczki badania zgłaszały szereg ograniczeń funkcjonalnych związanych z bólem. Prawie połowa uczestniczek badania (44%) zgłaszała obawy dotyczące wyglądu, które najczęściej obejmowały związane z CTH wypadanie włosów i zmiany w wyglądzie piersi (tj. blizny, mastektomia, nierówne piersi). Kobiety opisały wypadanie włosów jako „niszczące”, „wstydlive”, „bardziej denerwujące niż się spodziewały” [61].

W innym badaniu ankietowym uwzględniającym 115 kobiet z zaawansowanym rakiem piersi wykazano, że na obniżenie jakości życia największy wpływ ma czas od postawienia diagnozy. Czas od diagnozy silnie koreluje z postrzeganiem atrakcyjności ($p = 0,04$). Na pogorszenie jakości życia wpływają również objawy w tym najbardziej ból ($p = 0,01$) oraz zmęczenie ($\beta = -0,44$, $p < 0,001$) [62].

Z analizy dotyczącej kosztów jakie ponosi społeczeństwo polskie z powodu raka piersi wynika, że w 2014 roku koszty pośrednie związane z rakiem piersi prawie 6-krotnie przewyższały koszty bezpośrednie (wydatki na leczenie raka piersi ponoszone przez NFZ). Wśród komponentów kosztów pośrednich największy udział miały koszty wynikające z niezdolności do pracy (Rysunek 3) [1].

Rysunek 3.

Koszty społeczne spowodowane rakiem piersi w Polsce w 2014 roku (opracowanie własne na podstawie [1])



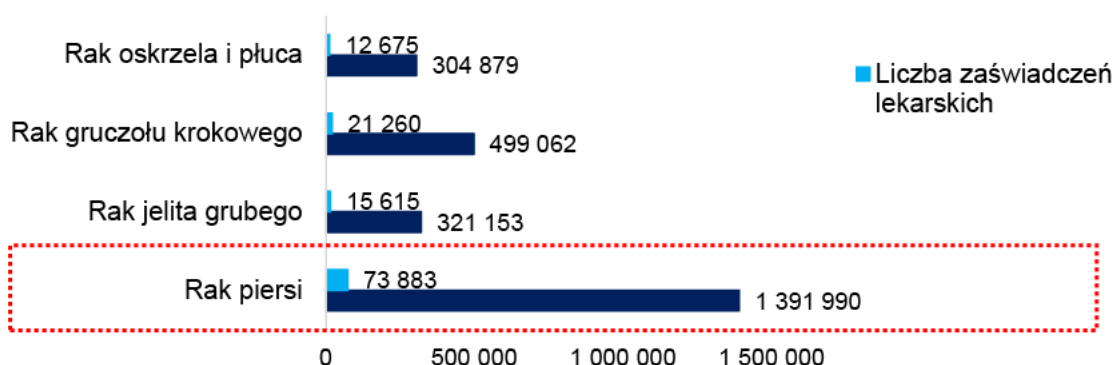
TNBC jest podtypem raka piersi, który dotyka przede wszystkim młode kobiety [63]. Większość z nich to kobiety aktywne zawodowo. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w Polsce w 2023 roku rak piersi był powodem wydania niemal 74 tysięcy zwolnień lekarskich co przełożyło się na blisko 1,4 mln dni absencji chorobowej (Tabela 18). Rak piersi przyczynił się do wydania najwyższej liczby zaświadczeń L-4 oraz do największej liczby dni absencji zawodowej spośród najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce (Wykres 5). W tym samym roku wydano ponad 4,1 tys. pierwszorazowych lub ponownych orzeczeń rentowych z tytułu niezdolności do pracy [64].

Tabela 18.

Świadczenia ZUS wydane w 2022, 2023 i w I 2024 roku z powodu raka piersi (ICD-10 C50) [64]

Rodzaj świadczenia ZUS	Liczba wydanych zaświadczeń			
	2022 rok	2023 rok	I kwartał 2024 roku	
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	65 577	73 883	19 608
	Liczba dni absencji chorobowej	1 313 504	1 391 990	360 331
Orzeczenie rentowe (pierwszorazowe)		1 471	1 468	bd
Orzeczenie rentowe (ponowne)		2 645	2 666	bd

Wykres 5.
Absencja chorobowa w 2023 roku z powodu najczęstszych nowotworów [64]



2.7. Metody leczenia

Wyróżnia się kilka metod leczenia raka piersi, których zastosowanie jest uzależnione od stadium zaawansowania choroby oraz charakterystyki histologicznej nowotworu. W uproszczeniu leczenie raka piersi można podzielić na 2 rodzaje:

41. leczenie operacyjne i związane z nim leczenie okołoperacyjne (uzupełniające),
42. leczenie systemowe choroby zaawansowanej (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Podstawowy podział metod leczenia raka piersi (opracowanie własne na podstawie [18])

Wczesne stadia - leczenie operacyjne i okołoperacyjne	Choroba zaawansowana - leczenie systemowe
<ul style="list-style-type: none"> • Zabieg chirurgiczny (oszczędzający lub mastektomia) • Radioterapia pooperacyjna • Chemioterapia okołoperacyjna (adiuwantowa lub neoadiuwantowa) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonoterapia • Leczenie celowane • Chemioterapia

Leczenie radykalne operacyjne i okołoperacyjne to leczenie stosowane we wczesnym stadium choroby (stadium I-III), którego intencją jest wyleczenie pacjenta [18].

W ramach leczenia operacyjnego wykonuje się zabieg chirurgiczny, który może mieć charakter oszczędzający pierś lub charakter doszczętny (amputacja piersi (mastektomia)). Leczeniu radykalnemu towarzyszy leczenie uzupełniające.

Wyróżnia się 2 typy leczenia uzupełniającego raka piersi:

43. leczenie neoadiuwantowe – leczenie stosowane przed operacją, które może opierać się na lekach hormonalnych lub na chemioterapii (CTH),

44. leczenie adiuwantowe – leczenie wdrażane po zabiegu operacyjnym, które opiera się na zastosowaniu radioterapii, hormonoterapii³ lub CTH [18].

Leczenie systemowe choroby to leczenie oddziałujące na cały organizm, stosowane przy bardziej zaawansowanych stadiach choroby (III nieoperacyjnym oraz przerzutowym – IV), a jego celem jest eliminacja komórek nowotworowych rozsianych po całym organizmie [18, 65].

W ramach leczenia systemowego zaawansowanego raka piersi stosuje się kilka rodzajów leczenia, które jest uzależnione od charakterystyki molekularnej nowotworu. Wyróżnia się:

45. hormonoterapię – leczenie stosowane u pacjentów, u których komórki wykazują obecność receptorów hormonalnych (HR+ tj. ER+ i/lub PgR+); grupą leków szeroko stosowanych w leczeniu hormonowrażliwego raka piersi są niesteroidowe (anastrozol, letrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy, jak również tamoksyfen lub fulwestrant,

46. leki ukierunkowane molekularnie – ich celem jest zablokowanie szlaków sygnalizacyjnych powodujących nowotworzenie, wśród tego typu leków stosuje się:

46.1. koniugaty przeciwciało-lek (ADC, ang. *Antibody Drug Conjugate*) stosowane w nowotworach HER2+ (trastuzumab emtanzyna) i raku piersi HR+ HER2- oraz TNBC (sacytuzumab gowitekan, trastuzumab derukstekan),

46.2. inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4/6 (CDK 4/6, ang. *cyclin-dependent kinases 4/6*), m.in. palbocycylib, rybocycylib lub abemacycyl, stosowane w hormonowrażliwym raku piersi,

46.3. leki działające na receptor HER2 i blokujące przekazywanie sygnału oraz zmniejszające proliferację komórek w nowotworach z obecnością ekspresji HER2 (HER2+), tj. trastuzumab, lapatynib i pertuzumab,

46.4. inhibitory mechanistycznego celu dla rapamycyny odpowiedzialne za inhibicję kinazy mTOR, tj. ewerolimus, stosowany w hormonowrażliwym raku piersi,

46.5. inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) stosowane u pacjentów z obecną mutacją BRCA1/2 (m.in. olaparyb lub talazoparyb),

46.6. inhibitory kinazy PI3K stosowane u pacjentów z obecną mutacją PIK3CA, tj. alpelisyb,

46.7. inhibitory kinaz białkowych tyrozynowej receptora tropomiozynowego u pacjentów z obecnością fuzji genów receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*), np. larotrektylib, entrektylib,

47. immunoterapię – leczenie z użyciem przeciwciał monoklonalnych, które wiążą się z receptorem programowanej śmierci-1 (PD-1, ang. *programmed death receptor 1*), blokując tym samym oddziaływanie receptora z jego ligandami, stosowane w terapii TNBC wyłącznie u pacjentów wykazujących ekspresję PD-L1, np. pembrolizumab, atezolizumab,

48. chemioterapię – leczenie stosowane we wszystkich typach nowotworu piersi, przede wszystkim w przypadku nowotworów nie wykazujących hormonowrażliwości (HR-) [18, 66]. Przykładowe cytostatyki obejmują m.in.:

48.1. taksoidy np. paklitaksel, docetaksel,

³ Hormonoterapia nie jest stosowana w leczeniu neoadiuwantowym TNBC.

- 48.2. antracykliny np. doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna,
- 48.3. pochodne platyny np. karboplatyna, cisplatyna,
- 48.4. antymetabolity np. kapecytabina, gemcytabina,
- 48.5. i inne, np. winorelbina, cyklofosfamid, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, metotreksat, winkrystyna, erybulina [18].

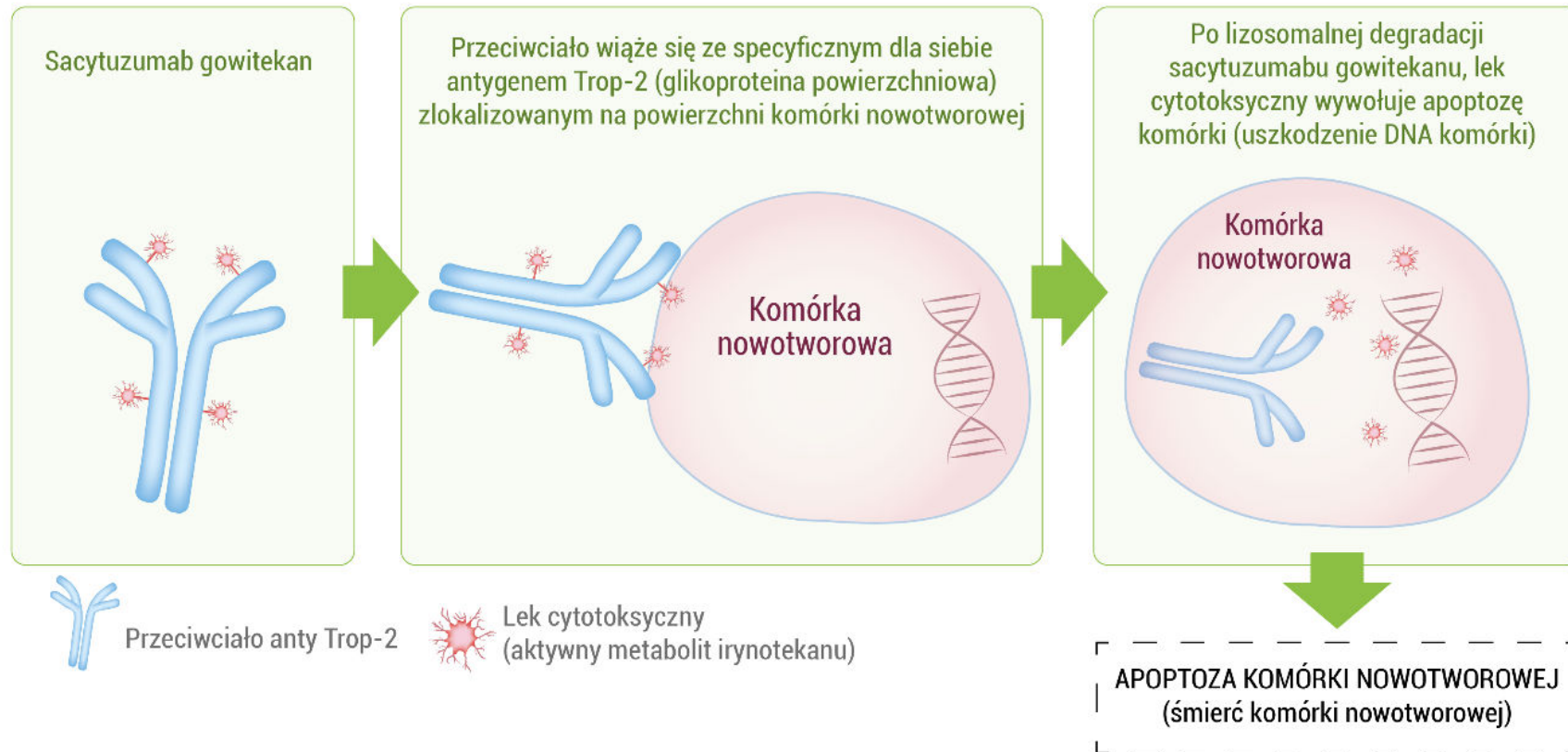
Aktualnie w przypadku pacjentów z TNBC możliwymi metodami leczenia jest użycie inhibitorów PARP (wyłącznie u pacjentów z obecną mutacją BRCA1/2), immunoterapii (wyłącznie u pacjentów wykazujących ekspresję PD-L1), chemioterapii oraz leków z grupy ADC. Pierwszym lekiem zarejestrowanym w TNBC przez EMA w listopadzie 2021 roku jest produkt leczniczy **Trodelvy® – sacytuzumab gowitekan (SAC)**. Wskazanie rejestracyjne SAC obejmuje pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym TNBC, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie [18, 67].

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy ASCENT udowodniono, że terapia sacytuzumabem gowitekanem zastosowanym u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym TNBC po niepowodzeniu co najmniej 2 linii chemioterapii systemowej charakteryzuje się bardzo dobrą skutecznością. Terapia SAC w porównaniu z zastosowaniem chemioterapii standardowej w sposób istotny statystycznie wydłużyła przeżycie całkowite pacjentów (HR = 0,51 [0,42; 0,63]), a także przeżycie wolne od progresji choroby nowotworowej (HR = 0,41 [0,33; 0,52]), jak również istotnie statystycznie zwiększyła prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (31% vs 4%, RR = 7,40 [4,04; 13,56], NNT = 4 [4; 5]). W badaniu ASCENT wykazano ponadto, że profil bezpieczeństwa SAC jest akceptowalny, a zdarzeniami niepożądanymi pojawiającymi się najczęściej u pacjentów leczonych SAC były neutropenia oraz biegunka, które były łatwe do kontrolowania. Stosowanie SAC w porównaniu ze standardową chemioterapią wiązało się z istotną statystycznie oraz klinicznie poprawą jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 [14].

SAC jest koniugatem inhibitora topoizomerazy (metabolitu irynotekanu) z przeciwciałem anti-Trop1⁴. Działanie SAC w pierwszym etapie polega na związaniu się przeciwciała anti-Trop-1 z wcześniej zlokalizowanym specyficznym antygenem znajdującym się na powierzchni komórki nowotworowej. Następnie dochodzi do wniknięcia SAC do komórki nowotworowej i uwolnienia leku cytotoksycznego (aktywnego metabolitu irynotekanu), który działa na topoizomerazę I blokującą występowanie uszkodzeń DNA komórki. W efekcie SAC przyczynia się do wystąpienia uszkodzeń DNA i ostatecznie prowadzi do apoptozy i śmierci komórki nowotworowej (Rysunek 5) [12, 13].

⁴ Pierwszym lekiem z grupy koniugat przeciwciało-lek (ADC, ang. *Antibody Drug Conjugate*) zarejestrowanym w raku piersi (a dokładniej w raku piersi HER2+) był lek trastuzumab emtanzyna.

Rysunek 5.
Mechanizm działania SAC (opracowanie własne na podstawie [67, 68])



2.8. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Terapie stosowane w leczeniu nowotworów ocenia się pod względem skuteczności, bezpieczeństwa, a także wpływu na jakość życia pacjenta. Ocena skuteczności terapii onkologicznych przeprowadzana jest z wykorzystaniem punktów końcowych, które pozwalają na analizę korzyści wynikających z zastosowania terapii.

Wśród punktów końcowych dotyczących przeżycia pacjentów ocenie podlegają:

49. przeżycie całkowite (OS; *overall survival*), definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [14].

Przy ocenie postępu choroby (progresji) ocenia się:

50. przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) obejmujące czas od momentu randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny [14].

Wśród punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie wyróżnia się:

51. ORR (ang. *overall response rate*), czyli odsetek ogólnej odpowiedzi na terapię będący sumą całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (CR + PR),

52. wskaźnik korzyści klinicznej (CBR, ang. *clinical benefit rate*), czyli odsetek będący sumą całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie oraz stabilnej choroby obserwowanej przez co najmniej 6 miesięcy (CR + PR+ SDi przez ≥ 6 miesięcy),

53. TTR (ang. *time to response*), czyli czas od randomizacji do wystąpienia odpowiedzi na leczenie,

54. DOR (ang. *duration of response*), czyli czas trwania odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu uzyskania CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby [14].

Ocena PFS i odpowiedzi na leczenie może być przeprowadzona przez badacza lub przez niezależną, zaślepioną komisję [14].

Dokonanie obiektywnej oceny progresji oraz odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nowotworem piersi przeprowadza się z wykorzystaniem klasyfikacji RECIST w wersji 1.1., stanowiącej zbiór kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych, w tym kategorii odpowiedzi zmian mierzalnych (Tabela 19) [69].

Tabela 19.
Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [69]

Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych	
CR	ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm
PR	zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
SDi	zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD

Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych	
PD	zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SDi – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*);

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniane jest występowanie zdarzeń niepożądanych:

- 55. ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. *serious adverse events*)** – wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej lub zdarzenie występujące po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej;
- 56. zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse event*)** – wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem [70].

Do raportowania zdarzeń niepożądanych powszechnie wykorzystywane są kryteria CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) umożliwiające zaklasyfikowanie zdarzenia do odpowiedniej grupy (określającej stopień/poziom jego nasilenia) w skali od 1 do 5, jak również odpowiednie jego nazwanie przy pomocy jednolitej terminologii. W badaniu ASCENT dla wnioskowanej terapii w ocenianym wskazaniu zostały zastosowane kryteria CTCAE w wersji 5.0 [14, 71].

W procesie leczenia chorób onkologicznych istotna jest również ona jakości życia pacjenta, najczęściej stosowanym w tym celu kwestionariuszem jest zwalidowany kwestionariusz EORTC QLQ-C30, który składa się z 30 pytań tworzących 3 moduły: skalę funkcjonalną, skalę objawową oraz skalę ogólnej jakości życia [72]. Odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu występują w 4-stopniowej skali (1 – „nigdy”, 2 – „czasami”, 3 – „często”, 4 – „bardzo często”) oceniającej stopień nasilenia analizowanych parametrów. Uzyskane punkty są sumowane, a następnie przeliczane w celu uzyskania wartości współczynnika. Wyższy współczynnik dla skal funkcjonalnych odpowiada lepszemu poziomowi funkcjonowania, a wyższy poziom ogólnego stanu zdrowia oznacza lepszą jakość życia. Z kolei wyższy współczynnik dla pojedynczych objawów odpowiada większemu ich nasileniu, oznaczając pogorszenie jakości życia chorego [73].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym TNBC zidentyfikowano i włączono do analizy 15 dokumentów opublikowanych przez 6 różnych organizacji. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla raka piersi

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu raka piersi	2020	[18]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu przerzutowego raka piersi	2021 (2023)	[74, 75]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi	2024	[76]
	Polska adaptacja wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi opracowana w ramach współpracy Narodowego Instytutu Onkologii z NCCN	2023	[77]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia dotyczące stosowania chemioterapii oraz terapii celowanej u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2- leczonych uprzednio terapią hormonalną lub u pacjentów z rakiem piersi HR-	2021 (2022, 2023)	[78–80]
	Zalecenia dotyczące testowania pacjentów w kierunku obecności mutacji BRCA 1/2	2024	[42]
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu przerzutowego raka piersi	2023	[81]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ^a	Sacytuzumab gowitekan w leczeniu nieresekcyjnego TNBC po niepowodzeniu co najmniej 2 terapii	2022	[82]
	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia lokalnie zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego TNBC	2022	[83]
	Erybulina w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi po jednej uprzedniej linii CHT	2018	[84]
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego raka piersi	2017	[85]
	Erybulina w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi po co najmniej 2 uprzednich liniach leczenia	2016	[86]
	Bewacyzumab w skojarzeniu z kapecytabiną w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka piersi	2012	[87]

a) Z uwagi na przedmiot analizy w zestawieniu nie ujęto wytycznych NICE oceniających terapie stosowane w hormonowrażliwym raku piersi.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej po rozpoznaniu zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi niezbędne jest wykonanie badań histologicznych określających status receptorów hormonalnych oraz receptorów HER2. W dalszych krokach zaleca się badanie pacjenta pod względem innych biomarkerów molekularnych w celu określenia cech nowotworu umożliwiających dobór odpowiedniego rodzaju terapii [18, 42, 74, 81].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi (ASCO 2024, NCCN 2024, ESMO 2023) pierwszym postępowaniem u pacjentów z nowo zdiagnozowanym TNBC jest określenie poziomu ekspresji PD-L1 oraz wykonanie testów na obecność mutacji BRCA 1/2 [42, 75, 76]. U pacjentów z **potwierdzoną ekspresją PD-L1** w pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie immunoterapii skojarzonej z chemioterapią tj. atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem lub pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem, nab-paklitakselem lub z gemcytabiną i karboplatyną [75, 76, 78, 81, 83]. Z kolei u pacjentów ze **stwierdzoną mutacją BRCA 1/2** zalecane jest rozpoczęcie leczenia od terapii z zastosowaniem inhibitorów PARP (olaparyb, talazoparyb). Mniej preferowaną, ale również zalecaną opcją leczenia u chorych z potwierdzoną mutacją BRCA 1/2 jest chemioterapia z zastosowaniem związków platyny [75, 76, 78].

Standardem postępowania w pierwszej linii leczenia TNBC u pacjentów z **brakiem ekspresji PD-L1 oraz brakiem mutacji BRCA 1/2** jest jednolekowa chemioterapia, a preferowanymi cytostatykami są taksany lub antracykliny. Podawanie wielolekowych schematów CTH jest rekomendowane wyłącznie u pacjentów zagrożonych niewydolnością narządową, z dużą liczbą przerzutów lub gwałtowną progresją choroby [18, 75, 76, 78].

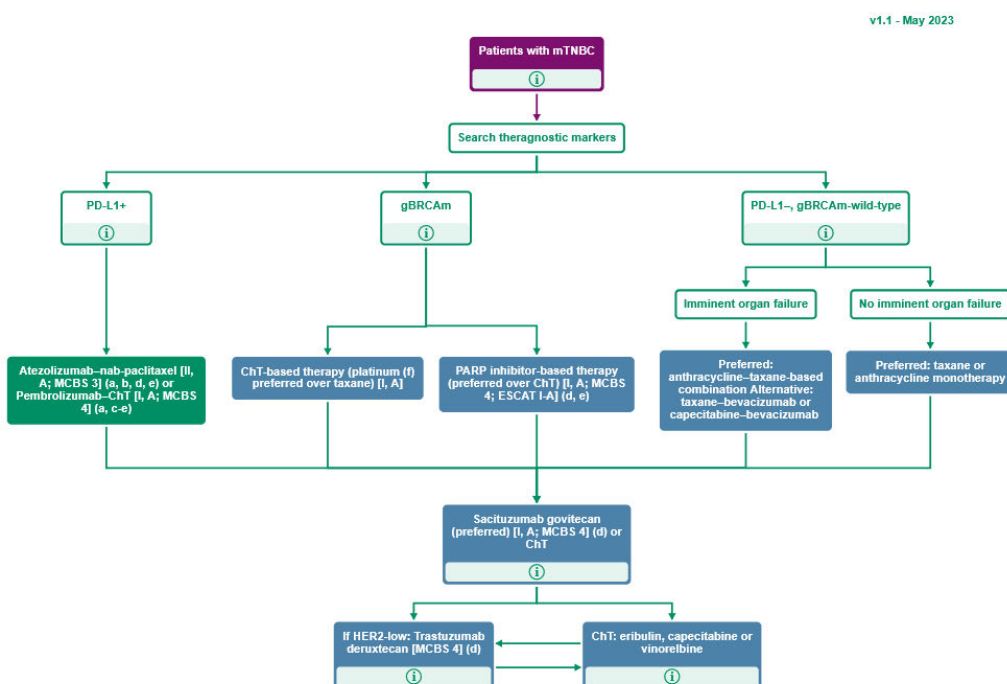
U pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym TNBC, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołoperacyjnie co najmniej jedną w chorobie zaawansowanej) najnowsze wytyczne praktyki klinicznej (NCCN 2024, ESMO 2023, ASCO 2021, AGO 2023, NICE 2022) zalecają zastosowanie sacytuzumabu gowitekanu [75, 76, 78, 81, 82]. Zgodnie z algorytmem zawartym w wytycznych ESMO 2023 terapia SAC jest zalecana do stosowania po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii, terapii z użyciem inhibitorów PARP oraz chemioterapii pochodnymi platyny, taksanami lub antracyklinami (Rysunek 6) [75].

Najnowsze polskie wytyczne PTOK z 2020 roku nie uwzględniają SAC w konkretnym zaleceniu prawdopodobnie z powodu braku rejestracji tego leku w momencie publikacji zaleceń. Jednocześnie autorzy polskich wytycznych zwrócili uwagę na skuteczność leku – lek ten jest stosowany u pacjentów po wielu liniach leczenia i umożliwia uzyskiwanie odpowiedzi u około 30% chorych [18]. Warto także podkreślić, że w polskiej adaptacji wytycznych NCCN z 2023 roku, opracowanych w ramach współpracy Narodowego Instytutu Onkologii z NCCN, SAC jest opcją terapeutyczną preferowaną do stosowania u pacjentów z TNBC po niepowodzeniu co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, w tym co najmniej jednej linii w chorobie zaawansowanej [77].

Inną, mniej preferowaną formą terapii u pacjentów z TNBC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia jest stosowanie chemioterapii. Z uwagi na potencjalnie mniejszą toksyczność, preferowane jest zastosowanie jednolekowej chemioterapii. Schematy wielolekowej chemioterapii zalecane są jedynie w przypadkach konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi na leczenie (gdy u pacjenta następuje gwałtowna progresja choroby, obecne są silne objawy choroby, występuje masywne lub objawowe zajęcie narządów miękkich lub występuje bezpośrednie zagrożenie życia) [18, 74–76, 78–81]. Wytyczne ASCO nie wskazują konkretnych składowych chemioterapii, sugerując że wybór leku powinien opierać się na indywidualnej ocenie ryzyka i korzyści terapii przez lekarza prowadzącego leczenie, a także na preferencji pacjenta [78]. Z kolei europejskie wytyczne praktyki klinicznej zalecające stosowanie chemioterapii wskazują na możliwość użycia erybuliny, kapecytabiny lub winorelbiny po niepowodzeniu SAC, natomiast przed SAC zalecana chemioterapia to taksany, antracykliny i pochodne platyny (Rysunek 6, Tabela 21).

Wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania trastuzumabu derukstekanu u pacjentów z TNBC oraz z ekspresją HER2-*low* (tj. niską ekspresją HER2, a dokładniej ekspresją HER2 z wynikiem 1+ lub 2+ potwierdzonym metodą IHC przy jednoczesnym negatywnym wyniku dotyczącym ekspresji HER2 w badaniu metodą ISH)⁵. Zgodnie z algorytmem zawartym w wytycznych ESMO 2023, lek ten u pacjentów z TNBC jest zalecany do stosowania po co najmniej jednej linii chemioterapii [75].

Rysunek 6.
Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z TNBC wg ESMO (opracowanie z maja 2023 roku)



Źródło grafiki: ESMO 2023 [75]. HER2-*low* – niska ekspresja receptorów HER2 (wynik IHC1+ lub 2+ oraz ISH-)

⁵ Aktualnie wytyczne praktyki klinicznej w raku piersi nie podają klasyfikacji wyodrębniającej tę grupę chorych, a chorzy z rakiem piersi HER2-*low* są klasyfikowani powszechnie do podtypu HER2-.

Tabela 21.
Chemioterapia zalecana w terapii TNBC [18, 74–76]

Chemioterapia	PTOK 2020	ESMO 2021 (2023) ^a	NCCN 2024 ^b
Cisplatyna	✓	✓	x
Cyklofosfamid	x	x	✓
Docetaksel	✓	✓	✓
Doksorubicyna	✓	✓	✓*
Doksorubicyna liposomalna	✓	✓	✓*
Epirubicyna	✓	✓	✓
Erybulina	✓	✓ ^c	✓*
Gemcytabina	✓	x	✓*
Kapecytabina	✓	✓ ^c	✓*
Karboplatyna	✓	✓	x
Nab-paklitaksel	✓	✓	✓
Paklitaksel	✓	✓	✓*
Winorelbina	✓	✓ ^c	✓*
Iksabepilon	x	x	✓

* Preferowany lek.

a) Wytyczne ESMO nie precyzują wszystkich konkretnych substancji czynnych, a jedynie wymieniają, że w skład jednolekowych schematów chemioterapii wchodzi antracyklina, taksany, kapecytabina, erybulina, winorelbina, pochodne platyny i inne substancje.

b) Polska adaptacja wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi opracowana w ramach współpracy Narodowego Instytutu Onkologii z NCCN [77] nie wskazuje stosowania erybuliny, nab-paklitakselu oraz iksabepilonu (brak refundacji tych leków w Polsce).

c) Wytyczne ESMO zalecają by SAC stosować po niepowodzeniu taksanów, antracyklin lub pochodnych platyny, natomiast przed kapecytabiną, winorelbina lub erybuliną.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 roku w Polsce pacjenci z rakiem piersi mają dostęp do leczenia w ramach:

- programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi” (ICD-10: C50),
- wykazu otwartego (załącznik A obwieszczenia refundacyjnego, dotyczy wyłącznie leków stosowanych w hormonowrażliwym raku piersi),

59. katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego [88]).

Spośród opcji terapeutycznych refundowanych w raku piersi w Polsce, pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym TNBC aktualnie mają dostęp do leczenia:

60. pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.9.FM (w leczeniu okołoperacyjnym lub w pierwszej linii leczenia systemowego u pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1),

61. talazoparybem lub olaparybem w ramach programu lekowego B.9.FM (w pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia u pacjentów z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2),

62. sacytuzumabem gowitekanem w ramach programu lekowego B.9.FM (w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego TNBC),

63. lekami dostępnymi w katalogu chemioterapii () [88].

Tabela 22.

Leki refundowane w Polsce w terapii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego TNBC [88]

Metoda finansowania	Leczenie okołoperacyjne	Pierwsza linia leczenia	Kolejne linie leczenia
Program lekowy B.9.FM	<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (ekspresja PD-L1) • talazoparyb lub olaparyb (mut. BRCA 1/2) 	<ul style="list-style-type: none"> • talazoparyb lub olaparyb (druga lub trzecia linia, mut. BRCA 1/2) • sacytuzumab gowitekan (druga lub trzecia lub czwarta linia)
Katalog C	cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, kapecytabina, karboplatyna, metotreksat, paklitaksel, pegylowana doksorubicyna liposomalna, winkrystyna, winorelbina		

PROGRAM LEKOWY B.9. „LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C50)”

Program lekowy B.9 obejmuje leczenie chorych z TNBC:

- 64.** pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.9.FM: w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) kontynuowane w monoterapii jako leczenie pooperacyjne (adiuwantowe) miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium TNBC, a także w skojarzeniu z chemioterapią (paklitaksemem albo gemcytabiną i karboplatyna) w pierwszej linii leczenia przerzutowego lub nieoperacyjnego lokalnie zaawansowanego TNBC u pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1,
- 65.** talazoparybem lub olaparybem w ramach programu lekowego B.9.FM: w pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego TNBC z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (pacjenci musieli otrzymać wcześniej chemioterapię zawierającą taksoid lub antracyklinę w leczeniu okołoperacyjnym lub paliatywnym),
- 66.** sacytuzumabem gowitekanem w ramach programu lekowego B.9.FM: w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego TNBC, wymagane są wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołoperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna linia systemowego leczenia paliatywnego) [88].

LEKI REFUNDOWANE W POLSCE W RAMACH KATALOGU CHEMIOTERAPII (ZAŁĄCZNIK C DO OBWIESZCZENIA)

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 roku w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu rak piersi (ICD-10: C50) w Polsce finansowanych jest szereg leków zestawionych w poniższej tabeli (Tabela 23) [88].

Tabela 23.

Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak piersi (ICD-10: C50) [88, 89]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak piersi	Kat. dost.	OD
Cisplatyna	Cisplatinum Accord	Rp	B
	Cisplatin-Ebewe	Rpz	B
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu)	Lz	B
	Endoxan (tabletki)*	Rp	B
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe	Rp	B
	Docetaxel Accord	Rpz	B
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord, Adriblastina PFS	Lz	B
	Doxorubicin-Ebewe	Rp	B
Doksorubicyna liposomalna	Myocet liposomal	Rpz	B
Epirubicyna	Epirubicin Accord, Epirubicin-Ebewe	Lz	B

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak piersi	Kat. dost.	OD
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Rp	B
	Etopozyd Accord	Lz	B
Fluorouracyl	Fluorouracil Accord, Fluorouracil 5000 medac, Fluorouracil 1000 medac, Fluorouracil 500 medac, 5 Fluorouracil-Ebewe	Rp	B
Fulvestrant**	Fulvestrant Pharmascience, Fulvestrant EVER Pharma, Fulvestrant Stada, Fulvestrant SUN, Fulvestrant Accord, Fulvestrant Vipharm	Rp	B
Gemcytabina	Gemsol, Gemcitabinum Accord	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Kapecytabina	Capecitabine Accord, Capecitabine Glenmark, Ecansya	Rpz.	B
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz	B
	Carboplatin-Ebewe	Rp	B
Kwas zoledronowy***	Osporil, Zoledronic Acid Accord, Zoledronic Acid Noridem, Zomikos	Rpz	B
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)*	Lz	B
	Metotreksat Accord	Rpz	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp.	B
	Paclitaxelum Accord	Lz.	B
Pegylowana doksorubicyna liposomalna	Caelyx pegylated liposomal, Zolsketil pegylated liposomal	Rpz	B
Tamoksyfen**	Tamoxifen EGIS	Rp.	B
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp.	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva	Rp.	B

*Informację o postaci farmaceutycznej podano tylko w przypadku różnic w kategorii dostępności; **Wskazanie w hormonowrażliwym raku piersi (HR+); ***Uzupełniające leczenie pooperacyjne chorych na raka piersi po menopauzie
B – bezpłatnie dla pacjenta; Lz – lecznictwo zamknięte; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania sacytuzumabu gowitekanu. W tym celu przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą (NICE, SMC, IQWiG, CADTH, PBAC oraz HAS).

Większość agencji HTA (NICE, SMC, CADTH, PBAC i HAS) wydało pozytywną rekomendację w sprawie finansowania SAC w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia (Tabela 24). Niemiecka agencja IQWiG opublikowała rekomendację wskazującą, że terapia SAC w wyżej wymienionym wskazaniu wykazuje korzyść kliniczną (Tabela 24).

W lutym 2022 roku SAC (produkt leczniczy Trodelvy®) został ujęty przez AOTMiT w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności we wskazaniu: nieresekcyjny lub przerzutowy TNBC, w

monoterapii, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie. Następnie, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta, Minister Zdrowia w maju 2022 roku opublikował listę technologii o wysokim poziomie innowacyjności, na której znajdował się SAC w wyżej wymienionym wskazaniu. Od 1 listopada 2022 roku sacytuzumab gowitekan (produkt leczniczy Trodelvy®) jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.9.FM (ze środków Funduszu Medycznego) [10, 11].

Tabela 24.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania SAC w leczeniu TNBC

Agencja HTA	Rekomendacja	Wskazanie
AOTMiT	TLI [10, 90]	Leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym TNBC, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie
NICE	PR [91]	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia
SMC	PR [92]	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym TNBC, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w leczeniu nieoperacyjnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi
CADTH	PR [93]	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia, w tym co najmniej jedną w leczeniu choroby przerzutowej
PBAC	PR [94]	Leczenie pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia
HAS	PR [95]	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym TNBC, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia, w tym co najmniej jedną w leczeniu choroby zaawansowanej
IQWiG	Korzyść kliniczna (ang. <i>indication of major added benefit</i>) [96, 97]	Leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym TNBC, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia, w tym co najmniej jedną w leczeniu choroby zaawansowanej

BR – brak rekomendacji, PR – pozytywna rekomendacja, TLI – wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Program lekowy B.9

Jak zaznaczono w Rozdz. 4.1, pacjenci z rakiem piersi mają dostęp do programu lekowego B.9.FM. W 2021 roku w ramach programu leczono prawie 16 tysięcy pacjentów, w 2022 roku ponad 18,5 tysiąca, a w 2023 roku już niemal 19,5 tysiąca pacjentów z rakiem piersi. W 2023 roku z terapii SAC finansowanej w ramach Funduszu Medycznego skorzystało 315 pacjentów z TNBC (Tabela 25) [98].

Tabela 25.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.9.FM [98]

Lek	Liczba osób otrzymujących dany lek					
	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Lapatynib	710	698	563	461	439	395
Trastuzumab (pozajelitowo)	1530	2160	2678	2944	3036	1634
Trastuzumab (podskórnie)	5581	5344	5011	5055	5232	4919
Trastuzumab emtanzyna	0*	0*	644	774	1582	2469
Trastuzumab derukstekan	0*	0*	0*	0*	0*	209
Pertuzumab	889	1413	2698	3133	3483	3706
Palbocyklib	0*	330	1296	1392	1331	1279
Rybocyklib	0*	216	776	1599	2349	2948
Abemacyklib	0*	0*	79	564	1071	1553
Sacytuzumab gowitekan	0*	0*	0*	0*	43	315
Talazoparyb	0*	0*	0*	0*	5	106
Alpelisyb	0*	0*	0*	0*	9	139
Olaparyb	0*	0*	0*	0	0	82
Tukatynib	0*	0*	0*	0*	0*	102

*Brak finansowania terapii w czasie przedstawiania danych NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

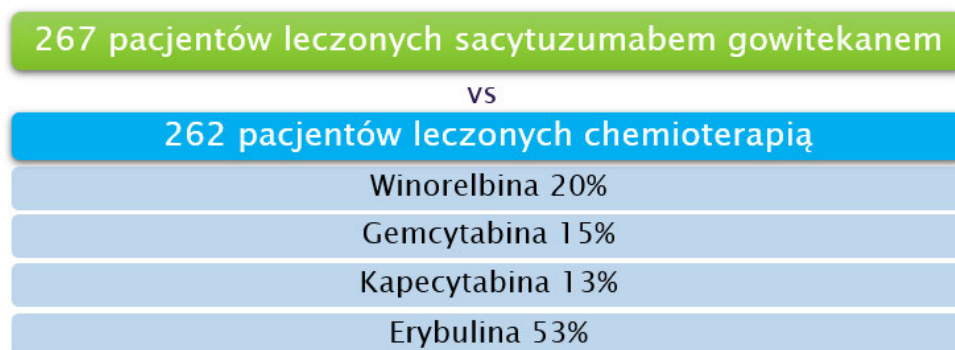
6. Wstępna analiza kliniczna

6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

W toku prac nad analizą problemu decyzyjnego zidentyfikowano jedno badanie rejestracyjne III fazy (ASCENT [14]) dla sacytuzumabu gowitekanu (SAC) stosowanego u chorych z uprzednio leczonym systemowo TNBC. W badaniu randomizowanym ASCENT porównano skuteczność i bezpieczeństwo SAC z chemioterapią (CTH) stanowiącą standard leczenia pacjentów z TNBC. W terapii standardowej stosowano zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej: monoterapię kapecytabiną (KAP), winorelbina (WIN), gemcytabiną (GEM) lub erybuliną (ERB).

Spośród stosowanych monoterapii KAP, WIN i GEM objęte są w Polsce refundacją, natomiast ERB, którą stosowało ponad 50% pacjentów z ramienia kontrolnego, nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce (Rysunek 7). W związku z tym celem wstępnej analizy klinicznej była ocena skuteczności erybuliny względem pozostałych leków stosowanych u pacjentów z TNBC w ramach standardowej CTH oraz ocena na ile efekty zdrowotne uzyskane w grupie kontrolnej badania ASCENT odpowiadają standardowej terapii stosowanej w warunkach polskich.

Rysunek 7.
Interwencje stosowane w badaniu ASCENT, w tym rozkład poszczególnych leków w ramieniu kontrolnym CTH [14]



6.2. Metodyka przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej

W pierwszym etapie dokonano przeszukania bazy informacji medycznej PubMed oraz dodatkowych źródeł informacji (m.in. stron towarzystw onkologicznych ASCO, ESMO, oraz zapytania w wyszukiwarce Google) w celu odnalezienia badań randomizowanych bezpośrednio porównujących erybulinę z innymi lekami chemioterapeutycznymi w populacji uwzględniającej pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym TNBC. Strategię wyszukiwania (zastosowane zapytania i ich wyniki) zastosowaną w bazie Medline (przez PubMed) przedstawia Tabela 28.

Tabela 28.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1. aktualizacja	2. aktualizacja
#1	eribulin	831	840	984
#2	Eribulin[MeSH Terms]	0	0	0
#3	#1 OR #2	831	840	984
#4	'breast cancer'	453 910	455 206	502 589
#5	'breast cancer'[MeSH Terms]	318 970	319 045	344 765
#6	#4 OR #5	453 910	455 206	502 589
#7	#3 AND #6	553	559	648
#8	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1 807 940	1 816 131	1 999 552
#9	#7 AND #8	99	99	117
#10	#7 AND #8 Filters: from 2021/12/27 - 3000/12/12	x	0	x
#11	#7 AND #8 Filters: from 2022/01/01 - 3000/12/12	x	x	18
Data przeszukania: 27 grudnia 2021 roku Data 1. aktualizacji przeszukania: 22 stycznia 2022 roku Data 2. aktualizacji przeszukania: 2 października 2023 roku				

6.3. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonych przeszukań zidentyfikowano 3 badania RCT opisane w 6 publikacjach (Tabela 29).

Tabela 29.
Badania włączone do wstępnej analizy klinicznej dla erybuliny stosowanej w leczeniu raka piersi

Badanie	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
EMBRANCE	Cortes 2011	Publikacja pełnotekstowa	[99]
	Twelves 2010a	Abstrakt konferencyjny	[100]
	Twelves 2010b	Abstrakt konferencyjny	[101]
Kaufman 2015	Kaufman 2015	Publikacja pełnotekstowa	[102]
	Twelves 2016	Abstrakt konferencyjny	[103]
Yuan 2015	Yuan 2015	Publikacja pełnotekstowa	[104]

Zidentyfikowane prace stanowiły otwarte randomizowane badania kliniczne III fazy przeprowadzone w populacji kobiet. Co należy podkreślić, w badaniu Yuan 2019 brały udział wyłącznie pacjentki z populacji chińskiej. W badaniu EMBRANCE porównywano ERB z terapiami określonymi jako „wybór lekarza”, w

ramach których ¼ pacjentów otrzymywało WIN, a niewiele mniejszy odsetek pacjentek otrzymywał GEM lub KAP. W badaniu Kauffman 2015 ERB porównywano z KAP, a w badaniu Yuan 2019 z WIN. Pacjentki z TNBC stanowiły w badaniach EMBRANCE, Kauffman 2015 i Yuan 2019 odpowiednio 19%, 26% i 25%. W badaniu EMBRANCE oraz Yuan 2019 większość pacjentek stosowała wcześniej trzy lub cztery wcześniejsze linie leczenia, przy czym w badaniu Yuan 2019 kryterium włączenia było stosowanie 2–5 uprzednich linii CTH. W badaniu Kaufman 2015 większość pacjentek była po jednej lub dwóch wcześniejszych liniach CTH (Tabela 30).

Tabela 30.
Charakterystyka randomizowanego badania ASCENT oraz randomizowanych badań porównujących erybulinę z innymi lekami chemioterapeutycznymi w populacji uwzględniającej uprzednio leczonych pacjentów z przerzutowym TNBC

Charakterystyka	Interwencja: SAC		Interwencja: ERB	
	ASCENT [14]	EMBRANCE [99–101]	Kauffman 2015 [102, 103]	Yuan 2019 [104]
Metodyka	RCT (III faza), OL stratyfikacja ze względu na liczbę wcześniejszych linii CTH (2–3 vs >3), obecność przerzutów do mózgu (tak vs nie) oraz lokalizację ośrodka (Ameryka Północna vs reszta lokalizacji).	RCT (III faza), OL Stratyfikacja ze względu na region geograficzny, wcześniejsze leczenie KAP i status HER2 (obecność nadekspresji/brak nadekspresji)	RCT (III faza), OL Stratyfikacja ze względu na region geograficzny, i status HER2 (HER2+, HER2- i nieznany)	RCT (III faza), OL Stratyfikacja ze względu na status HER2 (HER2+), HER2- (ale z HR+), HER2- i nieznany) i liczbę wcześniejszych terapii (2–3 lub 4–5)
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • 18 lat, • Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie mierzalny TNBC • Oporność lub nawrót po ≥2 wcześniejszych liniach standardowej CTH stosowanych w leczeniu nieoperacyjnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, • Brak maksymalnej liczby linii stosowanego wcześniej leczenia, • wcześniejsze stosowanie taksoidów, • ≥2 linie leczenia lokalnie zaawansowanego (nawracającego) lub przerzutowego raka piersi • ECOG:0–1 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat, • Płeć żeńska, • Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie mierzalny rak piersi • 2–5 uprzednich linii leczenia CTH (w tym z zastosowaniem taksoidów i antracyklin) • ≥2 linie leczenia lokalnie zaawansowanego (nawracającego) lub przerzutowego raka piersi • ECOG:0–2 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat, • Płeć żeńska, • Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie mierzalny rak piersi • Maksymalnie 3 uprzednie linie leczenia CTH • Maksymalnie 2 linie leczenia lokalnie zaawansowanego (nawracającego) lub przerzutowego raka piersi • ECOG:0–2 	<ul style="list-style-type: none"> • 18–70 lat, • Płeć żeńska, • Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie mierzalny rak piersi • 2–5 uprzednich linii leczenia CTH (w tym z zastosowaniem taksoidów i antracyklin) • ≥2 linie leczenia lokalnie zaawansowanego (nawracającego) lub przerzutowego raka piersi • ECOG:0–2
Komparator dla interwencji	<ul style="list-style-type: none"> • WIN: 20% • GEM: 15% • KAP: 13% • ERB: 53% 	<p>Wybór lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • WIN: 25% • GEM: 19% • KAP: 18% • Takasoidy: 15% • Antracykliny: 10% • Inna CTH (karboplatyna: 4%, cisplatyna: 2%, cyklofosfamid 2%, etopozyd: 2%, mitomycyna: 1%, • terapia hormonalna: 4% 	<ul style="list-style-type: none"> • KAP 	<ul style="list-style-type: none"> • WIN

Charakterystyka	Interwencja: SAC		Interwencja: ERB	
	ASCENT [14]	EMBRANCE [99–101]	Kauffman 2015 [102, 103]	Yuan 2019 [104]
Liczebność	267 vs 262	508 vs 254	554 vs 548	264 vs 266
Wiek w latach; mediana (zakres)	54,0 (27–82) vs 53 (27–81)	55 (28–85) vs 56 (27–81)	54 (24–80) vs 53 (26–80)	50,3 (9,8) vs 49,2 (9,6)*
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	45% vs 41%	43% vs 41%	45% vs 42%
	1	55% vs 59%	48% vs 50%	53% vs 55%
	2	0%	8% vs 9%	2% vs 3%
	3	0%	0%	0 vs 0,2%
Liczba pacjentów z TNBC; N (%)	267 (100%) vs 262 (100%)	144 (19%)	150 (27%) vs 134 (24%)	64 (24%) vs 68 (26%)
Liczba wcześniejszych linii leczenia; mediana (zakres)	4 (2–17) vs 4 (2–14)	4 (1–7) vs 4 (2–7)	bd	bd
Liczba wcześniejszych linii CTH (%)	1	0%	<1% vs 0	27% vs 28%
	2	69% vs 69%	13% vs 12%	58% vs 58%
	3		35% vs 33%	15% vs 14%
	4		33% vs 31%	<1% vs <1%
	5	31% vs 31% ^a	17% vs 20%	0 vs <1%
	≥6		3% vs 4%	0
Rodzaj wcześniejszego leczenia (%)	Taksoidy 100% vs 100% Antracykliny: 81% vs 83% Cyklofosfamid: 83% vs 82% Karboplatyna: 61% vs 68% Kapecytabina: 64% vs 70% Inhibitory PD-1: 30% vs 28%	Taksoidy: 99% vs 99% Antracykliny: 99% vs 98% Kapecytabina: 73% vs 74%	Podano informację o oporności na leczenie: Taksoidy: 45% vs 47% Antracyklinami: 24% vs 25% Taksoidami i antracyklinami: 16% vs 19%	Podano informację o oporności na leczenie taksoidy: 45% vs 55%, antracyklinami: 17% vs 17% wcześniejsze stosowanie: WIN: 16% vs 15% Leczenie HER2: 5% vs 8%
Uwagi	Brak	Brak stratyfikacji odnośnie do braku/obecności TNBC	Brak stratyfikacji odnośnie do braku/obecności TNBC	Stratyfikacja odnośnie do braku/obecności TNBC Badanie przeprowadzone na populacji chińskiej

*Średnia (SD) a) Odsetek pacjentów stosujących ponad 3 wcześniejsze linie leczenia CTH

Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują, że ERB w porównaniu ze terapią standardową wybraną przez lekarza istotnie statystycznie wydłużała przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, a także zwiększała odsetek odpowiedzi ogólnych na leczenie. W porównaniu z WIN, ERB wydłużała przeżycie wolne od progresji oraz zwiększała odsetek odpowiedzi ogólnych na leczenie, przy braku istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego. Z kolei w porównaniu ERB z KAP nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie OS, PFS i ORR (Tabela 31).

Wyniki uzyskane w podgrupie pacjentów z TNBC były zasadniczo spójne z wynikami dla populacji ITT, o czym świadczą podobne lub nawet nieznacznie niższe wartości HR. Dla większości porównań nie uzyskano istotnych statystycznie różnic, co jednak może być związane ze zbyt małą liczebnością podgrupy z TNBC (Tabela 31).

Tabela 31.
Porównanie efektywności klinicznej ERB względem innych terapii stosowanych w przerzutowym raku piersi (badani EMBRANCE, Kaufman 2015 i Yuan 2019)

Punkt końcowy	ERB vs		
	„wybór lekarza”	KAP	WIN
	EMBRANCE [99–101]	Kaufman 2015 [102, 103]	Yuan 2019 [104]
Populacja pacjentów niezależnie od typu raka piersi			
N	508 vs 254	554 vs 548	264 vs 266
OS; HR [95% CI]	0,81 [0,67; 0,96]	0,88 [0,77; 1,00]	1,03 [0,80; 1,31]
PFS; HR [95% CI]	0,87 [0,71; 1,05] ^a 0,76 [0,64; 0,90]^b	1,08 [0,93; 1,25] ^a 0,98 [0,86; 1,11] ^b	0,80 [0,65; 0,98]^a 0,80 [0,65; 0,98]^b
ORR; RR [95% CI]	2,61 [1,36; 5,00]; p = 0,002^c 1,77 [1,05; 3,00]; p = 0,028^d	0,96 [0,69; 1,33]; p = 0,85 ^e 0,81 [0,63; 1,04]; p = 0,10 ^d	1,81 [1,31; 2,50]; p < 0,001 ^e
Subpopulacja TNBC			
N	144	150 vs 134	64 vs 68
OS; HR [95% CI]	0,71 [0,46; 1,10] ^e	0,70 [0,54; 0,91]^f	bd
PFS; HR [95% CI]	bd	0,80 [0,61; 1,05] ^{a,f}	0,79 [0,59; 1,06] ^a

a Ocena niezależnej komisji.

b) Ocena badacza.

c) Wartość p raportowana przez autorów badania (ocena niezależnej komisji)

d) Wartość p raportowana przez autorów badania (ocena badacza).

e) Dane dla podgrupy pochodzą z abstraktu Twelves 2010b.

f) Dane dla podgrupy pochodzą z abstraktu Twelves 2016.

6.4. Wnioski

Wyniki dostępnych badań randomizowanych wskazują, że nier refundowana w Polsce ERB cechuje się porównywalną lub nawet lepszą skutecznością niż inne chemioterapeutyki dostępne w Polsce. Tym samym, na potrzeby raportu HTA, można przyjąć, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania ASCENT odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych chemioterapią w warunkach polskich, a założenie to ma charakter konserwatywny.

Podobne wnioski uzyskali autorzy przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową (Zhao 2021), w którym erybulinę porównano z kapecytabiną, gemcytabiną, iksabepilonem, utidelonem, winorelbiną oraz terapią określaną jako „wybór lekarza” (na podstawie badania EMBRACE). W analizie tej potwierdzono, że zastosowanie ERB u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi w co najmniej 2 linii leczenia powoduje istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w porównaniu z „wyborem lekarza” lub GEM + WIN, a także istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z „wyborem lekarza” [105].

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja

67. Dorośli pacjenci nieresekcyjnym lub przerzutowym TNBC w II lub III lub IV linii leczenia, którzy:

67.1. otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołoperacyjnie co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie), oraz

67.2. spełniają kryteria kwalifikacji do obowiązującego programu lekowego B.9.FM [88].

Populacja docelowa analiz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Trodelvy. Są to chorzy z podtypem raka piersi o najgorszym rokowaniu, u których obecnie nie ma żadnej alternatywy leczenia poza chemioterapią cechującą się bardzo ograniczoną skutecznością (Rozdz. 1.2).

Tabela 32.
Kryteria kwalifikacji do obowiązującego programu lekowego B.9.FM oraz kryteria wyłączenia z programu [88]

Kryteria kwalifikacji do leczenia SAC w przebiegu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi:	Kryteria wyłączenia z programu
<p>1. W programie stosuje się: (...)</p> <p>3) sacytuzumab gowitekan 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).</p> <p>2.3. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje: (...) 2.3.3. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii sacytuzumabem gowitekanem (II lub III lub IV linia leczenia TNBC).</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji do leczenia SAC w przerzutowym, potrójnie ujemnym raku piersi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 2. wiek 18 lat i powyżej; 3. potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: <ol style="list-style-type: none"> 4. a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) 5. lub 6. b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 7. histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi; 8. udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; 9. 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)); 10. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 11. sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 12. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 13. nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia; 14. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 15. 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 umożliwiające w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 16. w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. 17. <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>18.</p> <p>Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 2. pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3. wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 4. obniżenie sprawności: <ol style="list-style-type: none"> 5. a) do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi, 6. wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 7. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 8. okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku; 9. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekunów prawnych.

7.2. Interwencja

68. Sacytuzumab gowitekan (produkt leczniczy Trodelvy®) w monoterapii, stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [67].

7.3. Komparatory

69. Terapia standardowa obejmująca chemioterapię.

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna, a więc opcja terapeutyczna, która w praktyce będzie zastępowana przez ocenianą interwencję.

Wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym TNBC, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołoperacyjnie co najmniej jedną w chorobie zaawansowanej), zalecają stosowanie SAC. Inną, mniej preferowaną formą leczenia w tej grupie pacjentów jest chemioterapia, w ramach której najczęściej stosowana jest monoterapia, m.in. kapecytabiną, erybuliną, winorelbiną, doksorubicyną czy paklitakselem (Rozdz. 3). W Polsce chemioterapia TNBC refundowana jest w ramach katalogu chemioterapii i obejmuje szereg substancji (Rozdz. 4.1) stosowanych głównie w monoterapii. ██████████

██████████ Wobec powyższego komparatorem w ramach analiz HTA powinna być chemioterapia standardowa złożona z cytostatyków, która w praktyce klinicznej stanowi alternatywę terapeutyczną dla SAC. Skład komparatora (chemioterapii) przedstawiono w Rozdz. 8.2 niniejszego dokumentu.

W ramach przeprowadzonej wstępnej analizy klinicznej zidentyfikowano jedno badanie randomizowane dla porównania SAC z komparatorem. W ramach grupy kontrolnej stosowano chemioterapię refundowaną w Polsce oraz jeden lek nieobjęty refundacją – erybulinę (ERB). Przeprowadzona wstępna analiza kliniczna wskazała, że skuteczność nierefundowanej w Polsce terapii ERB jest co najmniej nie gorsza od standardowego leczenia chemioterapeutycznego raka piersi, w tym i terapii uwzględnionych w ramieniu kontrolnym badania ASCENT. Stąd grupę kontrolną badania ASCENT i stosowane w jej ramach terapie można uznać za leki o skuteczności odpowiadającej skuteczności lekom stosowanym w polskiej praktyce klinicznej, a wnioskowanie w oparciu o ww. badanie jest uprawnione. Skuteczność erybuliny wchodzącej w skład komparatora w badaniu ASCENT jako co najmniej nie gorsza od pozostałych stosowanych chemioterapii, stąd porównanie komparatora z SAC w oparciu o badanie ASCENT ma charakter konserwatywny (terapię wnioskowaną porównano z komparatorem o potencjalnie wyższej skuteczności niż skuteczność terapii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej).

W terapii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego TNBC w Polsce prócz SAC oraz chemioterapii refundowany jest także pembrolizumab oraz inhibitory PARP, tj. talazoparyb lub olaparyb. Pembrolizumab, z uwagi na fakt, że jest zarejestrowany w leczeniu TNBC wyłącznie u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymali chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami i jest refundowany wyłącznie w pierwszej linii leczenia nie stanowi komparatora dla SAC. Z kolei inhibitory PARP refundowane u pacjentów z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia w praktyce klinicznej nie będą zastępowane przez SAC. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej (ESMO 2023) SAC jest terapią stosowaną po niepowodzeniu inhibitorów PARP stosowanych we wcześniejszych liniach leczenia. U pacjentów z nowo diagnozowanym TNBC wytyczne kliniczne (ESMO 2023, NCCN 2024, ASCO 2024) rekomendują wykonanie testów pod kątem obecności mutacji w genach BRCA 1/2 i w przypadku pozytywnego wyniku w pierwszej kolejności zalecają stosowanie inhibitorów PARP, rzadziej chemioterapii, natomiast SAC rekomendowany jest po niepowodzeniu ww. terapii. Co więcej, w dostępnych badaniach klinicznych dla talazoparybu i olaparybu (badania EMBRACA oraz OlympiAD) w terapii TNBC populację stanowili pacjenci leczeni uprzednio mniejszą liczbą terapii niż w przypadku pacjentów z badania ASCENT dla SAC. W badaniu EMBRACA (talazoparyb) pacjenci byli leczeni wcześniej maksymalnie trzema schematami chemioterapii, a w badaniu OlympiAD (olaparyb) maksymalnie dwoma schematami chemioterapii z powodu choroby przerzutowej, podczas gdy w badaniu ASCENT pacjenci stosowali co najmniej dwa uprzednie schematy chemioterapii, a zakres wcześniejszych linii leczenia wynosił od 2 do 17 linii. Świadczy to o tym, że inhibitory PARP powinny być stosowane na wcześniejszym etapie leczenia TNBC niż SAC, w związku z czym nie stanowią dla niego komparatora [75, 106, 107].

7.4. Punkty końcowe

- 70. Przeżycie całkowite,
- 71. progresja choroby,
- 72. odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,
- 73. bezpieczeństwo terapii,
- 74. jakość życia pacjentów.

7.5. Metodyka badań

- 75. Badania kliniczne z randomizacją,
- 76. badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- 77. przeglądy systematyczne.

8. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów

8.1. Sacytuzumab gowitekan

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne oraz koniugaty przeciwciało-lek, inne przeciwciała monoklonalne; kod ATC: L01FX17 [67].

MECHANIZM DZIAŁANIA

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 i zapobiega ponownemu wiązaniu się pęknięć pojedynczych nici wywołanych topoizomerazą I. Wynikające z tego uszkodzenie DNA prowadzi do apoptozy i śmierci komórek [67].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Proszek o barwie białawej do żółtawej. Jedna fiolka proszku zawiera 200 mg sacytuzumabu gowitekanu. Po rekonstytucji jeden ml roztworu zawiera 10 mg sacytuzumabu gowitekanu [67].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Trodelvy stosowany w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. *metastatic triple-negative breast cancer*, mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie [67].

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 [67].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Produkt leczniczy Trodelvy może być przepisywany oraz podawany pacjentom wyłącznie przez fachowy personel medyczny mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych i podawany w warunkach dostępności sprzętu do resuscytacji [67].

Dawkowanie

Zalecana dawka sacytuzumabu gowitekanu to 10 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej 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 [67].

Leczenie zapobiegawcze

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*) [67].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [67].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanu przedstawiono poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanu [67]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia ^a , niedokrwistość ^b , limfopenia ^c , leukopenia ^d , nadwrażliwość ^e , zmniejszone łaknienie, hipokaliemia, hipomagnezemia, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, duszność ^f , kaszel, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, ból brzucha, łysienie, wyseпка, świąd, ból pleców, ból stawów, zmęczenie ^g	sepsa, zapalenie płuc, z zapalenie nosogardła, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, grypa, opryszczka jamy ustnej, gorączka neutropeniczna, małopłytkowość ^h , odwodnienie, hiperglikemia, hipofosfatemia, hipokalcemia, hiponatremia, lęk, zaburzenia smaku, niedociśnienie tętnicze, krwawienie z nosa, kaszel produktywny, wyciek z nosa, przekrwienie nosa, zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych, neutropeniczne zapalenie okrężnicy ⁱ , zapalenie okrężnicy, zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, wzdęcie, suchość skóry, wysypka plamisto-grudkowa, hiperpigmentacja skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, skurcze mięśni, dyzuria, krwimocz, białkomocz, ból, dreszcze, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała

a) Termin obejmuje neutropenię oraz zmniejszoną liczbę neutrofilii.

b) Termin obejmuje niedokrwistość, zmniejszone stężenie hemoglobiny oraz zmniejszoną liczbę czerwonych krwinek.

c) Termin obejmuje limfopenię oraz zmniejszoną liczbę limfocytów.

d) Termin obejmuje leukopenię oraz zmniejszoną liczbę białych krwinek.

e) Termin obejmuje duszność, niedociśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry, rumień, dyskomfort w klatce piersiowej, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, świszczący oddech, obrzęk, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna, owrzodzenie jamy ustnej, złuszczenie skóry, obrzęk języka, ucisk w gardle.

f) Termin obejmuje duszność oraz duszność wysiłkową.

g) Termin obejmuje zmęczenie oraz astenię.

h) Termin obejmuje trombocytopenię oraz zmniejszoną liczbę płytek krwi.

i) Termin obejmuje neutropeniczne zapalenie okrężnicy oraz zdarzenia zgłaszane jako zapalenie jelita grubego.

STATUS REJESTRACYJNY

Sacytuzumab gowitekan (produkt leczniczy Trodelvy®, podmiot odpowiedzialny Gilead Sciences Ireland UC) otrzymał w dniu 22 listopada 2021 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [67].

STATUS REFUNDACYJNY

Sacytuzumab gowitekan (produkt leczniczy Trodelvy®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ścieżce Funduszu Medycznego, w zakresie programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. W programie finansuje się leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego TNBC, gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania [88].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Wytwórcą sacytuzumabu gowitekanu jest BSP Pharmaceuticals S.p.A. (wytwórca biologicznej substancji czynnej) i Gilead Sciences Ireland UC (wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii) [67].

8.2. Leczenie standardowe (chemioterapia)

Terapię standardową stanowi refundowana w Polsce (Rozdz. 4.1) i wskazywana jako stosowana aktualnie (Rozdz. 5.2) chemioterapia⁶.

Tabela 34.
Chemioterapia standardowa stosowana w terapii TNBC [88]

Substancja	Nazwa handlowa	Zakres finansowania	Kategoria dostępności	Odpłatność
Gemcytabina	Gemsol, Gemcitabinum Accord	Katalog C OBW MZ: Wskazania wymienione w załączniku C.28	Lz	B
Kapecytabina	Capecitabine Accord, Capecitabine Glenmark, Ecansya	Katalog C OBW MZ: Wskazania wymienione w załączniku C.5.a.	Rpz.	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva	Katalog C OBW MZ: Wskazania wymienione w załączniku C.63	Rp.	B
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Katalog C OBW MZ: Wskazania wymienione w załączniku C.6	Lz	B
	Carboplatin-Ebewe		Rpz.	
Cisplatyna	Cisplatinum Accord	Katalog C OBW MZ: Wskazania wymienione w załączniku C.11	Rp.	B
	Cisplatin-Ebewe		Rpz.	

⁶ Charakterystykę chemioterapii standardowej oparto o schematy wskazywane przez ankietowanych jako stosowane u co najmniej 2,0% pacjentów [46].

Substancja	Nazwa handlowa	Zakres finansowania	Kategoria dostępności	Odpłatność
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Katalog C OBW MZ: Wskazania wymienione w załączniku C.47	Rp.	B
	Paclitaxelum Accord		Lz	
Dokсорubicyna	Doxorubicinum Accord, Adriblastina PFS	Katalog C OBW MZ: Wskazania wymienione w załączniku C.20	Lz	B
	Doxorubicin-Ebewe		Rp.	
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe	Katalog C OBW MZ: Wskazania wymienione w załączniku C.19	Rp	B
	Docetaxel Accord		Rpz	
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu)	Katalog C OBW MZ: Wskazania wymienione w załączniku C.13	Lz	B
	Endoxan (tabletki)		Rp	
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Katalog C OBW MZ: Wskazania wymienione w załączniku C.41	Lz	B
	Metotreksat Accord		Rpz	
Dokсорubicyna liposomalna	Myocet liposomal	Katalog C OBW MZ: Wskazania wymienione w załączniku C.21a	Rpz	B
Fluorouracyl	Fluorouracil Accord, Fluorouracil 5000 medac, Fluorouracil 1000 medac, Fluorouracil 500 medac, 5 Fluorouracil-Ebewe	Katalog C OBW MZ: Wskazania wymienione w załączniku C.26	Rp	B

B – bezpłatnie dla pacjenta; Lz – lecznictwo zamknięte; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

9. Bibliografia

- Nojszewska E. (2016) Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Dostęp: https://documen.site/viewer/web/viewer.html?file=https%3A%2F%2Fdocumen.site%2FdownloadFile%2Focena-strat-ekonomicznych-i-kosztow-leczenia-nowotworow-piersi_pdf%3Fpreview%3D1#page=1&zoom=page-fit,-456,20.
- Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. (2020) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2018.pdf (28.9.2023).
- (2022) GLOBOCAN 2022. Cancer today - statistics. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/home> (9.12.2021).
- Yoon J, Knapp G, Quan ML, Bouchard-Fortier A. (2021) Cancer-Specific Outcomes in the Elderly with Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review. *Curr Oncol* 28(4):2337–2345.
- Nagayama A. Later-Line Management of Metastatic Triple Negative Breast Cancer. Dostęp: <https://www.targetedonc.com/view/lateline-management-of-metastatic-triple-negative-breast-cancer-> (5.1.2022).
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Female Breast Cancer Subtypes - Cancer Stat Facts. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> (29.9.2023).
- ESMO. FDA Grants Breakthrough Therapy Designation for Sacituzumab Govitecan for the Treatment of TNBC. Dostęp: <https://www.esmo.org/oncology-news/archive/fda-grants-breakthrough-therapy-designation-for-sacituzumab-govitecan-for-the-treatment-of-tnbc> (29.12.2021).
- EMA. (2021) Trodelvy. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trodelvy> (22.12.2021).
- Research C for DE and. (2021) FDA grants regular approval to sacituzumab govitecan for triple-negative breast cancer. *FDA*.
- AOTMiT. (2022) Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 r. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/wykaz_tli.pdf (13.6.2024).
- Ministerstwo Zdrowia. Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności z 30.05.2022. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30052022> (13.6.2024).
- Brenner A, Pandey R, Chiou J, Floyd J, Surapreneni P, Kaklamani V, Lathrop K, Crownover R, Tiziani S. (2021) Abstract PD13-05: Delivery and activity of SN-38 by sacituzumab govitecan in breast cancer brain metastases. San Antonio Breast Cancer Symposium @ December 8 11, 2020.
- Diéras V, Weaver R, Tolaney SM, Bardia A, Punie K, Brufsky A, Rugo HS, Kalinsky K, Traina T, Klein L, Loirat D, Lynce F, Daniel B, Ademuyiwa F, Hurvitz SA, i in. (2021) Abstract PD13-07: Subgroup analysis of patients with brain metastases from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. Abstract and Poster. *Cancer Res* 81(4 Supplement):PD13-07.
- Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Brufsky A, Sardesai SD, Kalinsky K, Zelnak AB, Weaver R, Traina T, Dalenc F, Aftimos P, Lynce F, i in. (2021) Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 384(16):1529–1541.
- Krzakowski M, Krzemieniecki K. (2021) Rak piersi w: Gajewski P., Szczeklik A., Interna Szczeklika: podręcznik chorób wewnętrznych 2021.
- ICD-11 Coding Tool Mortality and Morbidity Statistics (MMS). Dostęp: https://icd.who.int/ct11/icd11_mms/en/release (12.1.2022).
- International Classification of Diseases (ICD). Dostęp: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases> (18.1.2022).
- Jassem EJ, Krzakowski M, Jassem AJ, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. (2020) Breast cancer. *Oncology in Clinical Practice* 16(5):207–260.
- Walaszczyk A, Gabryś D. (2018) Markery molekularne stosowane w diagnostyce raka piersi — obecna praktyka kliniczna i perspektywy rozwoju. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory* 3(5–6):306–314.
- Kuncman W, Orzechowska M, Taran K, Kordek R. (2019) Ewaluacja ekspresji fosfatazy tyrozynowej 4a3 (protein tyrosine phosphatase 4a3, prl-3) – nieznanne aspekty heterogenności pierwotnych ognisk raka piersi. *Państwo i Społeczeństwo* XIX(4):41–55.
- Hubalek M, Czech T, Müller H. (2017) Biological Subtypes of Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Care (Base)* 12(1):8–14.

22. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. (2010) Potrójnie receptorowo ujemny rak piersi. *N Engl J Med* 363:1938–1948.
23. Scomersi S, Giudici F, Cacciatore G, Losurdo P, Fracon S, Cortinovis S, Ceccherini R, Zanconati F, Tonutti M, Bortul M. (2021) Comparison between male and female breast cancer survival using propensity score matching analysis. *Sci Rep* 11(1):11639.
24. AOTMiT. (2021) Wniosek o objęcie refundacją leku Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/144/AWA/144_AWA_OT.4231.47.2021_Talzenna_21.12.23_BIP_REOPTR.pdf.
25. KRN.Raporty. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor (28.9.2023).
26. Ministerstwo Zdrowia. (2015) Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Dostęp: http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf.
27. Ministerstwo Zdrowia. (2019) Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Dostęp: http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/slowo_wstepne-1.pdf.
28. Ess SM, Herrmann C, Bouchardy C, Neyroud I, Rapiti E, Konzelmann I, Bordoni A, Orтели L, Rohrmann S, Frick H, Mousavi M, Thürlimann B. (2018) Impact of subtypes and comorbidities on breast cancer relapse and survival in population-based studies. *Breast* 41:151–158.
29. Ignatov A, Eggemann H, Burger E, Ignatov T. (2018) Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *J Cancer Res Clin Oncol* 144(7):1347–1355.
30. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, Shi B. (2015) Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res* 5(10):2929–2943.
31. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. (2017) Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open* 5(3):E734–E739.
32. Howlander N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, Cronin KA. (2014) US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 106(5):dju055.
33. Hammond E, Shu E, Sawchuk K, Myal Y, Raouf A, Klonisch T, Hombach-Klonisch S, Leygue E, Kung S, Safneck J, Mowat M, Xu W, Murphy L, Pitz M. (2016) Population-based analysis of breast cancer treatment by intrinsic sub-type in Manitoba, Canada. *Cancer Epidemiol* 45:82–90.
34. Hiatt RA, Engmann NJ, Balke K, Rehkopf DH. (2020) A Complex Systems Model of Breast Cancer Etiology: The Paradigm II Conceptual Model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 29(9):1720–1730.
35. Horakova D, Bouchalova K, Cwierka K, Štěpánek L, Vlckova J, Kollarova H. (2018) Risks and protective factors for triple negative breast cancer with a focus on micronutrients and infections. *Biomedical Papers* 162:..
36. (2004) Menopause and Cancer Risk. Dostęp: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/prevention-and-healthy-living/menopause-and-cancer-risk> (20.12.2021).
37. Scott LC, Mobley LR, Kuo T-M, Il'yasova D. (2019) Update on triple-negative breast cancer disparities for the United States: A population-based study from the United States Cancer Statistics database, 2010 through 2014. *Cancer* 125(19):3412–3417.
38. Jasiówka M. (2017) Pacjenci z grupy dużego dziedzicznego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika, w tym nowotwory BRCA-zależne. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/155053> (12.1.2022).
39. Li Y, Tsang JY, Tam F, Loong T, Tse GM. (2023) Comprehensive characterization of HER2-low breast cancers: implications in prognosis and treatment. *eBioMedicine* 91:..
40. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, Marra A, Viale G, Trapani D, Cardoso F, Penault-Llorca F, Viale G, André F, Curigliano G. (2020) HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *Journal of Clinical Oncology*.
41. Matyjasik J, Masojć B, Kurzawski G. (2008) DNA and RNA analyses in detection of genetic predisposition to cancer. *Postępy Nauk Medycznych*.
42. Bedrosian I, Somerfield MR, Achatz MI, Boughey JC, Curigliano G, Friedman S, Kohlmann WK, Kurian AW, Laronga C, Lynce F, Norquist BS, Plichta JK, Rodriguez P, Shah PD, Tischkowitz M, i in. (2024) Germline Testing in Patients With Breast Cancer: ASCO–Society of Surgical Oncology Guideline. *JCO* 42(5):584–604.
43. (2024) Zasady oceny ekspresji białka PD-L1 w kwalifikacji do leczenia chorych z rakiem okolicy głowy i szyi, przelyku, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i w trójujemnym raku piersi. *Pol J Pathol* 2024(1):1–24.
44. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B. (2018) Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 4(4):209–256.
45. Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A, Wysocki WM. Rak piersi W: Gajewski P. *Interna Szczeklika 2018* Kraków 2018.
47. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A. (2018) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2016.pdf (29.9.2023).
48. Więckowska B. (2015) Proces leczenia w Polsce – analizy i modele. Tom I: Onkologia. Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/05/onkologiapl20150210.pdf>.

49. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. (2007) Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 13(15 Pt 1):4429–4434.
50. American Cancer Society. Survival Rates for Breast Cancer. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html> (20.12.2021).
51. American Cancer Society. (2021) Triple-negative Breast Cancer. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html> (20.12.2021).
52. Yang H, Wang R, Zeng F, Zhao J, Peng S, Ma Y, Chen S, Ding S, Zhong L, Guo W, Wang W. (2020) Impact of molecular subtypes on metastatic behavior and overall survival in patients with metastatic breast cancer: A single-center study combined with a large cohort study based on the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Oncology Letters* 20(4):1–1.
53. Katzorke N, Rack BK, Haeberle L, Neugebauer JK, Melcher CA, Hagenbeck C, Forstbauer H, Ulmer HU, Soeling U, Kreienberg R, Fehm TN, Schneeweiss A, Beckmann MW, Fasching PA, Janni W. (2013) Prognostic value of HER2 on breast cancer survival. *JCO* 31(15_suppl):640–640.
54. Arafah MA, Ouban A, Ameer OZ, Quek KJ. (2021) KI-67 LI Expression in Triple-Negative Breast Cancer Patients and Its Significance. *Breast Cancer (Auckl)* 15:11782234211016977.
55. Pogoda K, Niwińska A, Sarnowska E, Nowakowska D, Jagiełło-Gruszfeld A, Siedlecki J, Nowecki Z. (2020) Effects of BRCA Germline Mutations on Triple-Negative Breast Cancer Prognosis. *Journal of Oncology* 2020:e8545643.
56. Xie Y, Gou Q, Wang Q, Zhong X, Zheng H. (2017) The role of BRCA status on prognosis in patients with triple-negative breast cancer. *Oncotarget* 8(50):87151–87162.
57. Olszewski W, Pogoda K. (2020) Potrójnie ujemny rak piersi — od diagnostyki do immunoterapii. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 7(3):182–187.
58. Nam B-H, Kim SY, Han H-S, Kwon Y, Lee KS, Kim TH, Ro J. (2008) Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res* 10(1):R20.
59. Leone JP, Leone BA. (2015) Breast cancer brain metastases: the last frontier. *Experimental Hematology & Oncology* 4(1):33.
60. Bailleux C, Eberst L, Bachelot T. (2021) Treatment strategies for breast cancer brain metastases. *Br J Cancer* 124(1):142–155.
61. Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. (2013) Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *Breast J* 19(3):285–292.
62. McClelland SI, Holland KJ, Griggs JJ. (2015) Quality of life and metastatic breast cancer: the role of body image, disease site, and time since diagnosis. *Qual Life Res* 24(12):2939–2943.
63. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, Eley JW. (2009) The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control* 20(7):1071–1082.
64. Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (14.12.2021).
65. Leczenie systemowe. Dostęp: <https://www.sarcoma.pl/baza-wiedzy/abc-pacjenta-onkologicznego/wyswietl-haslo,leczenie-systemowe> (20.1.2022).
66. (2021) National Comprehensive Cancer NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 1.2022. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
67. EMA. (2023) ChPL Trodelvy. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pl.pdf (29.5.2024).
68. Rugo HS, Bardia A, Tolane SM, Arteaga C, Cortes J, Sohn J, Marmé F, Hong Q, Delaney RJ, Hafeez A, André F, Schmid P. (2020) TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Future Oncology* 16(12):705–715.
69. Płużański A. (2014) Evaluation of response to treatment — criteria RECIST 1.1. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64(4):331–335.
70. Oncology Clinical Trials. Safety endpoints in cancer clinical trials. Dostęp: <https://www.genentechoncology.com/clinical-trials.html>.
71. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60.
72. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkovic M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
73. Słowik AJ, Jabłoński M, Michałowska-Kaczmarczyk AM. (2017) Badanie jakości życia kobiet z rakiem piersi, ze szczególnym uwzględnieniem satysfakcji seksualnej i perspektyw na przyszłość oraz obrazu ciała w zależności od zastosowanej metody leczenia operacyjnego. *Psychiatr. Pol.* 51(5):571–888.
74. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im S-A, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, i in. (2021) ESMO Clinical Practice Guideline for the

- diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Annals of Oncology* 32(12):1475–1495.
75. Curigliano G, Castelo-Branco L, Gennari A, Harbeck N, Criscitiello C, Trapani D. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023. Dostęp: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline> (27.9.2023).
 76. NCCN. (2024) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 2.2024. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (12.6.2024).
 77. NCCN. (2023) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 4.2023. Poland Edition. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-poland.pdf (8.1.2024).
 78. Moy B, Rumble RB, Come SE, Davidson NE, Leo AD, Gralow JR, Hortobagyi GN, Yee D, Smith IE, Chavez-MacGregor M, Nanda R, McArthur HL, Spring L, Reeder-Hayes KE, Ruddy KJ, i in. (2021) 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*.
 79. Moy B, Rumble RB, Carey LA, Panel for the C and TT for H-NMBC that is EE-P or HRE. (2022) Chemotherapy and Targeted Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That Is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*.
 80. Moy B, Rumble RB, Carey LA, Panel for the C and TT for E-P or HRMBCE. (2023) Chemotherapy and Targeted Therapy for Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*.
 81. Thill M, Kolberg-Liedtke C, Albert U-S, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer J-U, Budach W, Dall P, Ditsch N, Fallenberg EM, Fasching PA, Fehm T, Friedrich M, Gerber B, Gluz O, i in. (2023) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2023. *Breast Care* 18(4):305–314.
 82. NICE UK. (2022) Sacituzumab govitecan for treating unresectable triple-negative advanced breast cancer after 2 or more therapies. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta819> (12.6.2024).
 83. NICE UK. (2022) Pembrolizumab plus chemotherapy for untreated, triple-negative, locally recurrent unresectable or metastatic breast cancer. Dostęp: [Pembrolizumab plus chemotherapy for untreated, triple-negative, locally recurrent unresectable or metastatic breast cancer](https://www.nice.org.uk/guidance/ta819) (12.6.2024).
 84. NICE UK. (2018) Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 1 chemotherapy regimen. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta515/resources/eribulin-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-after-1-chemotherapy-regimen-pdf-82606781687749>.
 85. NICE UK. (2017) Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81> (12.6.2024).
 86. NICE UK. (2016) Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more chemotherapy regimens. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta423/resources/eribulin-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-after-2-or-more-chemotherapy-regimens-pdf-82604662012357>.
 87. NICE UK. (2012) Bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of metastatic breast cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta263> (12.6.2024).
 88. MZ. (2024) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/c43942fe-4308-4af4-864e-e87d5b48a77b> (20.6.2024).
 89. URPL. (2023) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 grudnia 2023 w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2023/115/akt.pdf (30.3.2024).
 90. AOTMiT. (2022) Trodelvy (sacytuzumab gowitekan) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Trodelvy_25_2022_BIP.pdf (19.12.2023).
 91. NICE UK. (2022) Final appraisal document Sacituzumab govitecan for treating unresectable triple-negative advanced breast cancer after 2 or more therapies. Technology appraisal guidance Reference number: TA819. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta819/documents/final-appraisal-determination-document> (6.6.2024).
 92. SMC. (2022) Sacituzumab govitecan (Trodelvy). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sacituzumab-govitecan-trodelvy-full-smc2446/> (10.6.2024).

93. CADTH. (2022) Sacituzumab Govitecan (Trodelvy). Dostęp: <https://www.cadth.ca/sacituzumab-govitecan> (7.6.2024).
94. PBAC. (2022) SACITUZUMAB GOVITECAN (Trodelvy). Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/761.html> (10.6.2024).
95. HAS. (2022) TRODELVY - (sacituzumab govitecan). Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341351/en/trodelvy-sacituzumab-govitecan-cancer-du-sein-triple-negatif (10.6.2024).
96. IQWiG. (2022) [A21-154] Sacituzumab (breast cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-154.html> (12.6.2024).
97. IQWiG. (2022) [A22-41] Sacituzumab govitecan (breast cancer) - Addendum to Commission A21-154. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-41.html> (12.6.2024).
98. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/>.
99. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Diéras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Dutcus CE, i in. (2011) Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet* 377(9769):914–923.
100. Twelves C, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet PJ, Akerele CE, Seegobin S, Wanders J, Cortes J. (2010) A phase III study (EMBRACE) of eribulin mesylate versus treatment of physician's choice in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *JCO* 28(18_suppl):CRA1004–CRA1004.
101. Twelves C, Akerele CE, Wanders J. (2010) Eribulin mesylate (E7389) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC): subgroup analyses from the EMBRACE study. Abstract 2750. *Ann Oncol* 21(Suppl 8):viii96.
102. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, Olivo MS, He Y, Dutcus CE, Cortes J. (2015) Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 33(6):594–601.
103. Twelves C, Awada A, Cortes J, Yelle L, Velikova G, Olivo MS, Song J, Dutcus CE, Kaufman PA. (2016) Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 10:77–84.
104. Yuan P, Hu X, Sun T, Li W, Zhang Q, Cui S, Cheng Y, Ouyang Q, Wang X, Chen Z, Hiraiwa M, Saito K, Funasaka S, Xu B. (2019) Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 112:57–65.
105. Zhao Q, Hughes R, Neupane B, Mickle K, Su Y, Chabot I, Betts M, Kadambi A. (2021) Network meta-analysis of eribulin versus other chemotherapies used as second- or later-line treatment in locally advanced or metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 21(1):758.
106. Litton Jennifer K., Rugo Hope S., Ettl Johannes, Hurvitz Sara A., Gonçalves Anthony, Lee Kyung-Hun, Fehrenbacher Louis, Yerushalmi Rinat, Mina Lida A., Martin Miguel, Roché Henri, Im Young-Hyuck, Quek Ruben G.W., Markova Denka, Tudor Iulia C., i in. (2018) Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine* 379(8):753–763.
107. Robson Mark, Im Seock-Ah, Senkus Elżbieta, Xu Binghe, Domchek Susan M., Masuda Norikazu, Delalogue Suzette, Li Wei, Tung Nadine, Armstrong Anne, Wu Wenting, Goessl Carsten, Runswick Sarah, Conte Pierfranco. (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine* 377(6):523–533.

10. Spis tabel, rysunków i wykresów

TABELE

Tabela 1.	Typy raka piersi ze względu na status receptorów hormonalnych i receptora HER2	12
Tabela 2.	Klasyfikacje molekularne TNBC [20]	12
Tabela 3.	Chorobowość związana z rakiem piersi (ICD-10 C50) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [3]	13
Tabela 4.	Zapadalność na raka piersi (ICD-10 C50) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [3]	13
Tabela 5.	Umieralność na raka piersi (ICD-10 C50) na świecie i w Europie podstawie danych GLOBOCAN 2022 [3]	14
Tabela 6.	Chorobowość związana z rakiem piersi (ICD-10 C50) w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [3]	15
Tabela 7.	Chorobowość związana z rakiem piersi (ICD-10 C50) wg danych KRN [2]	15
Tabela 8.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym raka piersi (ICD-10 C50) wg danych NFZ przedstawionych w AWA Talzenna [23]	15
Tabela 9.	Zapadalność na raka piersi (ICD-10 C50) w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 i KRN [3, 24]	15
Tabela 10.	Zapadalność rejestrowana na raka piersi (ICD-10 C50) w Polsce – dane z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ)	16
Tabela 11.	Umieralność na raka piersi (ICD-10 C50) w Polsce podstawie danych GLOBOCAN 2022 i KRN [3, 24]	16
Tabela 12.	Częstość występowania TNBC	17
Tabela 13.	Czynniki wpływające na ryzyko zachorowania na raka piersi (ogółem) oraz TNBC (opracowanie własne)	19
Tabela 14.	Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO [17]	21
Tabela 16.	Stadium zaawansowania raka piersi w momencie diagnozy – dane z 2010 i 2016 roku [46]	23
Tabela 17.	Stadium zaawansowania raka piersi w momencie diagnozy – dane z lat 2010–2012 [47]	23
Tabela 18.	Świadczenia ZUS wydane w 2020 i w I-III kwartale 2021 roku z powodu raka piersi (ICD-10 C50) [63]	27
Tabela 19.	Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [68]	32
Tabela 20.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej	34
Tabela 21.	Chemioterapia zalecana w terapii TNBC [17, 73–75]	37
Tabela 22.	Leki refundowane w Polsce w terapii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego TNBC [87]	38
Tabela 23.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak piersi (ICD-10: C50) [87, 88]	39
Tabela 24.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania SAC w leczeniu TNBC	41
Tabela 25.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.9.FM [99]	42
Tabela 26.	Pacjenci z TNBC leczeni systemowo terapią adjuwantową lub neoadjuwantową oraz jedną linią leczenia systemowego w stadium nieoperacyjnym raka piersi (subpopulacja 1)	43
Tabela 27.	Pacjenci z TNBC nieleczeni systemowo terapią adjuwantową lub neoadjuwantową, którzy otrzymali dwie linie leczenia systemowego w stadium nieoperacyjnym raka piersi (subpopulacja 2)	44
Tabela 28.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 29.	Badania włączone do wstępnej analizy klinicznej dla erybuliny stosowanej w leczeniu raka piersi	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 30.	Charakterystyka randomizowanego badania ASCENT oraz randomizowanych badań porównujących erybulinę z innymi lekami chemioterapeutycznymi w populacji uwzględniającej uprzednio leczonych pacjentów z przerzutowym TNBC	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

Tabela 31.	Porównanie efektywności klinicznej ERB względem innych terapii stosowanych w przerzutowym raku piersi (badani EMBRANCE, Kaufman 2015 i Yuan 2019) Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
Tabela 32.	Kryteria kwalifikacji do obowiązującego programu lekowego B.9.FM oraz kryteria wyłączenia z programu [87].....	55
Tabela 33.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanu [66].....	59
Tabela 34.	Chemioterapia standardowa stosowana w terapii TNBC.....	60
Tabela 35.	Kody rozpoznania raka piersi wg klasyfikacji ICD-11 [15]	69
Tabela 36.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka piersi – charakterystyka cech T, N oraz M (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [17].....	70
Tabela 37.	Stopień anatomicznego zaawansowania raka piersi (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [17].....	71

RYSUNKI

Rysunek 1.	Niezaspokojone potrzeby pacjentów z TNBC.....	9
Rysunek 2.	Metody stosowane w ramach diagnostyki podstawowej raka piersi [14, 17]	20
Rysunek 3.	Koszty społeczne spowodowane rakiem piersi w Polsce w 2014 roku (opracowanie własne na podstawie [1]).....	27
Rysunek 4.	Podstawowy podział metod leczenia raka piersi (opracowanie własne na podstawie [17])	28
Rysunek 5.	Mechanizm działania SAC (opracowanie własne na podstawie [66, 67]).....	31
Rysunek 6.	Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z TNBC wg ESMO (opracowanie z maja 2023 roku).....	36
Rysunek 7.	Interwencje stosowane w badaniu ASCENT, w tym rozkład poszczególnych leków w ramieniu kontrolnym CTH [13]..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	

WYKRESY

Wykres 1.	Współczynnik zapadalności i umieralności na raka piersi (ICD 10: C50) w Europie oraz Polsce wg GLOBOCAN 2022 [3].....	17
Wykres 2.	Częstość występowania poszczególnych podtypów raka piersi w zależności od statusu receptorów HR i HER2 (Dai 2015) [29]	17
Wykres 3.	Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem piersi (niezależnie od jego podtypu) i z TNBC [49, 50]	24
Wykres 4.	Przeżycie całkowite w zależności od podtypu histologicznego raka piersi [51]	25
Wykres 5.	Absencja chorobowa w 2023 roku z powodu najczęstszych nowotworów [63].....	28

Aneks A. Rak piersi w klasyfikacji ICD-11

Tabela 35.
Kody rozpoznania raka piersi wg klasyfikacji ICD-11 [16]

Kod ICD-11	Rozpoznanie
2C60	Rak piersi, typ specjalny
2C61	Inwazyjny rak piersi <ul style="list-style-type: none"> • 2C61.0: Inwazyjny przewodowy rak piersi • 2C61.1: Inwazyjny zrazikowy rak piersi • 2C61.2: Inwazyjny pleomorficzny rak piersi • 2C61.3: Inwazyjny rak piersi z cechami raka przewodowego i zrazikowego • 2C61.4: Inwazyjny rak piersi, nieokreślony typ
2C62	Rak zapalny piersi
2C63	Złośliwy guz liściasty piersi
2C64	Lity rak brodawkowaty piersi z cechami inwazji
2C65	Zespół dziedzicznego raka sutka i jajnika
2C6Y	Inne specyficzne nowotwory złośliwe piersi
2C6Z	Złośliwe nowotwory piersi niespecyficzne

Aneks B. Klasyfikacja TNM

Tabela 36.
Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka piersi – charakterystyka cech T, N oraz M (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [18]

Cecha	Charakterystyka	
Cecha T		
TX	Nie można ocenić guza	
T0	Guz nieobecny	
Tis	Rak przedinwazyjny (in situ)	<ul style="list-style-type: none"> Tis (DCIS): rak przewodowy (ductal carcinoma in situ – DCIS), Tis (Paget): rak Pageta (bez raka naciekającego lub in situ w piersi)
T1	Rak naciekający ≤20 mm	<ul style="list-style-type: none"> T1mi: rak mikronaciekający ≤1 mm, T1a: rak naciekający >1 mm i ≤5 mm, T1b: rak naciekający >5 mm i ≤10 mm, T1c: rak naciekający >10 mm i ≤20 mm
T2	Rak naciekający >20 mm i ≤50 mm	
T3	Rak naciekający >50 mm	
T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej)	<ul style="list-style-type: none"> T4a: Naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych) T4b: Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego T4c: T4a + T4b T4d: Rak zapalny
Cecha N		
NX	Nie można ocenić węzłów	
N0	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	<ul style="list-style-type: none"> N0(i–): nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC, N0(i+): wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤0,2 mm lub <200 komórek, N0(mol–): Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej) N0(mol+): Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych	<ul style="list-style-type: none"> N1mi: Mikroprzerzuty >0,2 mm lub >200 komórek w 1–3 węzłach chłonnych N1a: Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym >2 mm) N1b: Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB) N1c: N1a + N1b
N2	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych	<ul style="list-style-type: none"> N2a: Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym co najmniej jednym >2 mm) N2b: Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3	Przerzuty w ≥10 regionalnych węzłach chłonnych lub w węźle nadobojczykowym lub >3 pachowe i piersiowe wewnętrzne	<ul style="list-style-type: none"> N3a: Przerzuty w ≥10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub w węźle podobojczykowym (III piętro dołu pachowego) N3b: Pachowe >3 i piersiowe wewnętrzne N3c: Przerzut w węźle nadobojczykowym
Cecha M		
M0	Brak przerzutów	

Cecha	Charakterystyka
M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych $\leq 0,2$ mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
M1	Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

AJCC – American Joint Committee on Cancer; HE – barwienie hematoksyliną i eozyną; IHC – badania immunohistochemiczne; SLNB – biopsja węzła wartowniczego (ang. sentinel lymph node biopsy); UICC – Union for International Cancer Control.

Tabela 37.
Stopień anatomicznego zaawansowania raka piersi (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [18]

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
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

AJCC – American Joint Committee on Cancer; UICC – Union for International Cancer Control.

Aneks C. Aktualny program lekowy B.9.FM

Zgodnie z: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 roku [88].

Kolorem niebieskim zaznaczono zapisy odnoszące się do sacytuzumabu gowitekanu.

Załącznik B.9.FM.

LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie finansuje się leczenie przedoperacyjne lub pooperacyjne anti-HER2 oraz do 4 linii leczenia anti-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) trastuzumab; 2) pertuzumab; 3) trastuzumab emtanzyna; 4) lapatynib; 5) tukatynib; 6) trastuzumab derukstekan. <p>W leczeniu przedoperacyjnym stosowany jest: trastuzumab lub trastuzumab z pertuzumabem.</p> <p>W leczeniu uzupełniającym stosowany jest: trastuzumab oraz trastuzumab emtanzyna.</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem trastuzumabu emtanzyny.</p> <p>W leczeniu anti-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.1.1.-2.1.6.:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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; 2) trastuzumab łącznie z chemioterapią, hormonoterapią lub samodzielnie w pierwszej linii leczenia chorych, które nie otrzymywały 	<p>1. Leczenie wczesnego raka piersi</p> <p>1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi</p> <p>Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).</p> <p>Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).</p> <p>Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).</p> <p>Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).</p> <p>Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu).</p> <p>Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia).</p> <p>Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420mg (kolejne cykle leczenia).</p> <p>Każdy cykl leczenia obejmuje 21 dni niezależnie od rytmu stosowania trastuzumabu.</p> <p>Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie).</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Leczenie wczesnego raka piersi</p> <p>1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi</p> <p>1.1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) potwierdzające nadekspresję receptora HER2 i ocena stopnia ekspresji receptorów ER i PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność AlAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej, i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej), j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach)

<p>trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym lub uzupełniającym; trastuzumab może być także stosowany w drugiej lub kolejnych liniach leczenia paliatywnego, jeśli chora wcześniej nie otrzymywała terapii anti-HER2;</p> <p>3) 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;</p> <p>4) 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;</p> <p>5) 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.</p> <p>W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-ujemnego raka piersi substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) palbocyklibem; 2) rybocyklibem; 3) abemacyklibem; 4) alpelisybem; 5) talazoparybem; 6) olaparybem. <p>W leczeniu uzupełniającym luminalnego HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi stosowany jest :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) olaparyb w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z germinalnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. <p>W leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.2.1.-2.2.4.:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w pierwszej lub drugiej linii leczenia; 	<p>W programie lekowym trastuzumab podaje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami; 2) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitaksemem lub docetaksemem; 3) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny; 4) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem paklitakselu w monoterapii; 5) w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej; 6) w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej. <p>Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie (w tym w schemacie określonym w pkt 4) <p>albo</p> <ol style="list-style-type: none"> b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3 <p>Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby.</p> <p>Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią to:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią <p>albo</p>	<p>klinicznych zamiennie TK lub MR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem,</p> <ol style="list-style-type: none"> k) EKG, l) badanie ECHO, m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i ze wskazań klinicznych. <p>1.1.2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania wykonywane nie rzadziej niż: <ol style="list-style-type: none"> a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii i trastuzumabu emtanzyny, b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii: <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksemem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu), stężenie kreatyniny, – aktywność AlAT, – aktywność AspAT, – stężenie bilirubiny; 2) badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni: <ol style="list-style-type: none"> a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem); <p>Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> 3) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu
---	--	--

<p>2) inhibitory CDK4/6 (abemacyklil albo rybocyklil) w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej linii leczenia oraz (abemacyklil albo palbocyklil albo rybocyklil) w drugiej linii leczenia;</p> <p>3) alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej lub drugiej linii leczenia - po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy;</p> <p>4) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w drugiej lub trzeciej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, 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).</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów PARP.</p>	<p>b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.</p> <p>W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu.</p> <p>Po zabiegu operacyjnym stosuje się leczenie uzupełniające trastuzumabem. Łącznie leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe i całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań trastuzumabu (stosowanego co 3 tygodnie).</p> <p>Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem emtanzyną wyłącznie w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi):</p>	<p>leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):</p> <p>a) EKG,</p> <p>b) ECHO.</p>
<p>W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) potrójnie ujemnego raka piersi substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pembrolizumabem; 2) talazoparybem; 3) olaparybem; 4) sacytuzumabem gowitekan. <p>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.</p>	<p>a) obejmuje maksymalnie 14 podań,</p> <p>albo</p> <p>b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby,</p> <p>albo</p> <p>c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.</p> <p>Pacjenci, u których wcześniejsze zakończenie leczenia trastuzumabem emtanzyną spowodowane jest wystąpieniem objawów niepożądanych niezwiązanych – w opinii lekarza - z samym trastuzumabem, mogą zostać włączeni do programu leczenia adjuwantowego raka piersi schematem zawierającym trastuzumab i ukończyć terapię anti-HER2 zawierającą nie więcej niż 18 podań (łącznie z liczbą podań w leczeniu przedoperacyjnym i liczbą podań trastuzumab emtanzyny).</p>	<p>1.2. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach BRCA</p> <p>1.2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji</p> <p>a) potwierdzenie obecności mutacji germinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej);</p> <p>b) potwierdzenie braku ekspresji receptora HER2 i określenie stanu steroidowych receptorów hormonalnych;</p> <p>c) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>d) stężenie kreatyniny;</p> <p>e) stężenie bilirubiny;</p> <p>f) aktywność ALAT;</p> <p>g) aktywność AspAT;</p> <p>h) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej);</p> <p>i) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej);</p> <p>j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej);</p> <p>k) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p>
<p>W leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii (jeden schemat paliatywnej chemioterapii stosowany poza programem lekowym stanowi także linię leczenia) określonymi w punktach 2.3.1.-2.3.3.:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pembrolizumab w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 w skojarzeniu z paklitakselem 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 	<p>1.2. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi</p> <p>Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie).</p> <p>Należy rozpocząć nie później niż w ciągu 12 tygodni od zakończenia ostatniej terapii przeciwnowotworowej.</p>	<p>1.2.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>b) oznaczenie stężenia w surowicy:</p> <ul style="list-style-type: none"> – kreatyniny, – bilirubiny; – oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, ALAT);

<p>pembrolizumabem w leczeniu okołoperacyjnym;</p> <p>2) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA 1/2, gdy leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania pacjenci musieli otrzymać wcześniej chemioterapię zawierającą taksoid 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);</p> <p>3) sacytuzumab gowitekan 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).</p> <p>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.</p> <p>1. Leczenie wczesnego raka piersi</p> <p>1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje:</p> <p>1.1.1. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo</p> <p>1.1.2. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią albo</p> <p>1.1.3. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo</p> <p>1.1.4. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem emtanzyną.</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi:</u></p> <p>1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi;</p> <p>2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik 3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);</p> <p>3) stopień zaawansowania:</p>	<p>Możliwe jest jednoczesne stosowanie olaparybu z hormonoterapią.</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>1.2.1. Czas leczenia</p> <p>Leczenie trwa łącznie 13 cykli (cykl trwa 28 dni) lub do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności albo do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>1.3. Leczenie okołoperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi</p> <p>Dawka pembrolizumabu w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej 200 mg co 3 tygodnie lub po 400 mg co 6 tygodni.</p> <p>Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z chemioterapią:</p> <p>a) obejmuje 8 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni</p> <p>albo</p> <p>b) trwa do momentu stwierdzenia progresji choroby wykluczającej radykalne leczenie chirurgiczne</p> <p>albo</p> <p>c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.</p> <p>Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym):</p> <p>a) obejmuje 9 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni</p> <p>albo</p> <p>b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby</p>	<p>c) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia olaparybem.</p> <p>1.3. Leczenie okołoperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi</p> <p>1.3.1. Wykaz badań przy kwalifikacji</p> <p>a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej);</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>c) stężenie kreatyniny;</p> <p>d) aktywność ALAT;</p> <p>e) aktywność AspAT;</p> <p>f) stężenie bilirubiny;</p> <p>g) poziom TSH i fT4;</p> <p>h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni);</p> <p>i) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni);</p> <p>j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej);</p> <p>k) EKG;</p> <p>l) konsultacja kardiologiczna – jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG;</p> <p>m) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne);</p> <p>n) mammografia;</p> <p>o) USG piersi z oceną dołóg pachowych,</p>
--	---	---

<p>a) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi trastuzumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 10 mm lub obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, <p>albo</p> <p>b) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 20 mm i jest obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub nie ma ekspresji receptorów ER i PgR <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego <p>albo</p> <p>c) w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wyjściowo średnica guza powyżej 5mm lub cecha cN1, jeżeli chore otrzymały systemowe leczenie przedoperacyjne (w tym zawierające trastuzumab lub pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią), <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – średnica komponentu inwazyjnego guza piersi powyżej 5mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego, <p>albo</p> <p>d) nawrót miejscowy (ścienna klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem;</p>	<p>albo</p> <p>c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p> <p>1.3.1. Czas leczenia</p> <p>Leczenie przedoperacyjne obejmuje maksymalnie 8 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 4 podania co 6 tygodni w odpowiednich dawkach wraz ze stosowaniem chemioterapii. Leczenie pooperacyjne obejmuje nie więcej niż 9 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 5 podań co 6 tygodni w odpowiednich dawkach. W leczeniu pooperacyjnym, jeżeli istnieją wskazania kliniczne dopuszczalne jest także prowadzenie radioterapii.</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.</p> <p>2. Leczenie przerzutowego raka piersi</p> <p>2.1. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego</p> <p>Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).</p> <p>Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).</p> <p>Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).</p> <p>Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).</p> <p>Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu).</p> <p>W terapii przerzutowego raka piersi trastuzumab podaje się:</p> <p>a) w skojarzeniu z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy</p> <p>lub</p> <p>b) w monoterapii</p>	<p>p) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>1.3.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>1) badania laboratoryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) stężenie kreatyniny; c) aktywność ALAT; d) aktywności AspAT; e) stężenie bilirubiny; f) oznaczenie poziomu TSH i fT4; dotyczy jedynie leczenia pembrolizumabem; g) oznaczenie glikemii na czczo. <p>Badania wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nie rzadziej niż co 3 tygodnie lub przed każdym cyklem chemioterapii w przypadku pembrolizumabu w leczeniu przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-e, – nie rzadziej niż co 3 miesiące w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowym) pembrolizumabem – punkty f-g, – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-g; <p>2) badania obrazowe (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) ECHO serca, b) USG piersi z dołami pachowymi. <p>Badania wykonuje się:</p>
--	--	--

<p>albo</p> <p>e) wyłącznie w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem emtanzyną:</p> <ul style="list-style-type: none"> – pierwotny stopień zaawansowania I-III, <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> – zakończona przedoperacyjna chemioterapia zawierająca taksoid i przedoperacyjna terapia anti-HER2, <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> – potwierdzenie patomorfologiczne obecności choroby resztkowej w piersi lub węzłach chłonnych pachy; <p>4) przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na:</p> <p>a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii</p> <p>lub</p> <p>b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).</p> <p>Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3) lit. d)</p> <p>5) wartość LVEF co najmniej 50%;</p> <p>6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>9) 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, 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, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>	<p>lub</p> <p>c) w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem</p> <p>Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia).</p> <p>Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420mg (kolejne cykle leczenia).</p> <p>Dawka docetakselu: 75-100mg/m² (w każdym cyklu)</p> <p>W terapii łączonej z pertuzumabem i trastuzumabem należy podać 6 cykli docetakselu, wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację. Możliwe jest także zmniejszenie dawki docetakselu, jeśli jest wskazane klinicznie.</p> <p>Jeżeli leczenie docetakselem zostanie przerwane z powodu toksyczności, leczenie pertuzumabem i trastuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>Zalecana maksymalna dobową dawką lapatynibu: 1250mg / dobę (codziennie).</p> <p>Zalecana maksymalna dobową dawką kapecytabiny w skojarzeniu z lapatynibem: 2000 mg/m² powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1- 14 w cyklach 21- dniowych.</p> <p>Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie).</p> <p>Maksymalna dobową dawką tukatynibu: 600 mg / dobę (codziennie).</p> <p>Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).</p> <p>Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).</p> <p>Dawka trastuzumabu podskórnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 600 mg (w każdym cyklu).</p> <p>Każdy cykl leczenia trastuzumabu w skojarzeniu z tukatynibem obejmuje 21 dni.</p> <p>Maksymalna dobową dawką kapecytabiny w skojarzeniu z tukatynibem: 2000 mg/m²</p>	<ul style="list-style-type: none"> – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące (częściej, gdy są wskazania kliniczne) – w przypadku leczenia pembrolizumabem – punkty a-b. <p>W celu monitorowania terapii i oceny odpowiedzi na leczenie, w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, możliwe jest zamienne wykonanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego piersi).</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>2. Leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi</p> <p>2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji</p> <p>a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),</p> <p>b) badanie mutacji germlinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej) – tylko w przypadku talazoparybu albo olaparybu,</p> <p>c) potwierdzona mutacja genu PIK3CA z wykorzystaniem zwalidowanego testu - tylko w przypadku alpelisybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),</p> <p>d) potwierdzenie ekspresji PD-L1 z CPS (combined positive score) \geq 10 oznaczonej zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu,</p> <p>e) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>f) stężenie kreatyniny,</p> <p>g) aktywność ALAT,</p> <p>h) aktywność AspAT,</p> <p>i) stężenie bilirubiny,</p>
--	---	--

<p>1.2. Leczenie wczesnego HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:</p> <p>1.2.1. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi olaparybem w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną pacjentów z germinalnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi bez przerzutów odległych (tj. cecha M0 w klasyfikacji TNM); 3) 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)); 4) obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej); 5) zakończone miejscowe leczenie chirurgiczne piersi lub węzłów pachowych (chorzy po zabiegach chirurgicznych muszą ukończyć radioterapię adjuwantową o ile jest wskazana); 6) ukończenie chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej; <ol style="list-style-type: none"> a) rak piersi potrójnie ujemny: <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu i chemioterapii adjuwantowej - pierwotny guz piersi o dowolnej średnicy i patomorfologicznie potwierdzona obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha \geqpN1) lub inwazyjny guz pierwotny o średnicy przynajmniej 2 cm (cecha \geqpT2); - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową - nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR); lub b) rak piersi z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych: <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu lub hormonoterapii przedoperacyjnej - obecność choroby przerzutowej w węzłach chłonnych; - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową - nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR); 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi 	<p>powierzchni ciała (dwie dawki podzielone w dniach 1- 14 w cyklach 21- dniowych).</p> <p>Dawka trastuzumabu derukstekanu: 5,4 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie).</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p> <p>2.1.2. Czas leczenia</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.</p> <p>2.2. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego</p> <p>Zalecana maksymalna dawka dobową palbocykliibu: 125 mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni).</p> <p>Zalecana maksymalna dawka dobową rybocykliibu: 600mg/ dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni).</p> <p>Zalecana maksymalna dawka dobową abemacykliibu: 300 mg/dobę (codziennie, 1 cykl trwa 28 dni).</p> <p>Zalecana maksymalna dobową dawka alpelisybu: 300 mg / dobę (codziennie).</p> <p>Zalecana maksymalna dobową dawka talazoparybu: 1 mg / dobę (codziennie).</p> <p>Zalecana maksymalna dobową dawka olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie).</p> <p>Dawka fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub alpelisybem: 500mg/dobę (podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na miesiąc).</p> <p>Dawka dobową inhibitorów aromatazy stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) letrozol: 2,5mg/dobę, b) anastrozol: 1 mg/dobę, c) eksemestan: 25 mg/ dobę. <p>W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z inhibitorem CDK 4/6 podawanie cykliibu może być czasowo wstrzymane, a hormonoterapia może być kontynuowana. Maksymalne opóźnienie w podaniu kolejnej dawki inhibitora nie może przekraczać 28 dni.</p>	<ol style="list-style-type: none"> j) poziom TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem, k) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku leczenia alpelisybem oraz pembrolizumabem, l) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu, m) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym – tylko w przypadku leczenia inhibitorami CDK4/6 i alpelisybem, n) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, o) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni, (w zależności od sytuacji klinicznej) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, p) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), q) EKG, r) ECHO serca – tylko w przypadku leczenia anti-HER2 oraz leczenia pembrolizumabem, s) konsultacja kardiologiczna - jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG lub ECH, t) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne). <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną</p>
---	--	--

<p>zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>8) brak przeciwwskazań do stosowania olaparybu;</p> <p>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;</p> <p>10) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>12) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.</p> <p>Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, wczesnego HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>1.3. Leczenie okołoperacyjne potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:</p> <p>1.3.1. leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem 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</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, potrójnie ujemnego raka piersi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony i dotychczas nieleczony potrójnie ujemny rak piersi; 3) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych (<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) kliniczny stopień zaawansowania T1-4 i N1-N2 lub T2-T4 i N0 6) wartość LVEF co najmniej 50%; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 	<p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p> <p>2.2.2. Czas leczenia</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.</p> <p>2.3. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi</p> <p>Zalecana maksymalna dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym.</p> <p>Zalecana maksymalna dobową dawką talazoparybu: 1 mg / dobę (codziennie).</p> <p>Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie).</p> <p>Zalecana maksymalna dawka sacytuzumabu gowitekanu: 10 mg/kg mc. (podawana w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu).</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p> <p>2.3.1. Czas leczenia</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.</p>	<p>ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p>2.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>1) badania laboratoryjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) stężenie kreatyniny, c) aktywność ALAT, d) aktywności AspAT, e) stężenie bilirubiny, f) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku alpelisybu i pembrolizumabu, g) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c - tylko w przypadku alpelisybu, h) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, i) EKG (tylko w przypadku rybycyklibu w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), na początku drugiego cyklu, a potem w zależności od wskazań klinicznych), j) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem. <p>Badania wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> – przed każdym kolejnym cyklem leczenia (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące - w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu, i trastuzumabu w monoterapii lub trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy,
---	--	---

<p>9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii;</p> <p>11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;</p> <p>12) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>13) 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 okołoperacyjnego potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. Leczenie przerzutowego raka piersi</p> <p>2.1. Leczenie przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmujące:</p> <p>2.1.1. leczenie przerzutowego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (I linia leczenia przerzutowego raka piersi)</p> <p>albo</p> <p>2.1.2. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem (I lub kolejne linie leczenia przerzutowego raka piersi)</p> <p>albo</p> <p>2.1.3. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem emtanzyną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi)</p> <p>albo</p> <p>2.1.4. leczenie przerzutowego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi)</p> <p>albo</p> <p>2.1.5. leczenie przerzutowego raka piersi tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi)</p> <p>albo</p> <p>2.1.6. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem derukstekanem (II lub III lub IV linia leczenia anty-HER2 przerzutowego raka piersi).</p>		<ul style="list-style-type: none"> – przed każdym cyklem leczenia – w przypadku leczenia trastuzumabem emtanzyną oraz trastuzumabem derukstekanem, – dodatkowo morfologia przed każdym podaniem paklitakselu – w przypadku leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem, – co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, następnie na początku każdego z 4 kolejnych cykli i następnie w zależności od wskazań klinicznych – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, – badania oznaczone w ppkt a)-f) co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych miesięcy leczenia, badanie oznaczone w ppkt g) co miesiąc w trakcie 2 pierwszych miesięcy, a następnie badania oznaczone w ppkt a)-g) wykonywane co 3 miesiące - w przypadku leczenia alpelisybem, – morfologia co miesiąc lub w przypadku wskazań klinicznych, pozostałe badania nie rzadziej niż co 3 miesiące - w przypadku leczenia talazoparybem oraz olaparybem, – przed każdym podaniem leczenia – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekan, – podczas stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną badania wykonuje przed każdym cyklem leczenia – przed każdym cyklem leczenia w przypadku stosowania pembrolizumabu – punkty a-e,
---	--	--

<p><u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego:</u></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, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2.2. Leczenie przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje:</p> <p>2.2.1. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)</p> <p>albo</p> <p>2.2.2. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem (I linia zaawansowanego raka piersi -tylko w przypadku abemacyklibu lub rybocyklibu lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)</p> <p>albo</p>		<ul style="list-style-type: none"> – nie rzadziej niż raz na 6 tygodni w przypadku w leczeniu przerzutowego raka piersi pembrolizumabem – punkt f oraz j; <ol style="list-style-type: none"> 2) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki) – nie dotyczy inhibitorów CDK4/6, alpelisybu, talazoparybu oraz olaparybu: <ol style="list-style-type: none"> a) EKG, b) ECHO, c) konsultacja kardiologiczna – w zależności od wskazań klinicznych, d) TK klatki piersiowej – w zależności od wskazań klinicznych lub podejrzenia śródmiąższowego zapalenia płuc; 3) badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): <ol style="list-style-type: none"> a) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), b) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie), d) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu, e) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym – w
--	--	---

<p>2.2.3. leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji PIK3CA apelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)</p> <p>albo</p> <p>2.2.4. leczenie przerzutowego raka piersi w monoterapii inhibitorami PARP (talazoparybem albo olaparybem) chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2 (II lub III linia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi).</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6.</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: <ol style="list-style-type: none"> a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 apelisybu; 6) udokumentowana obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 8) stan: <ol style="list-style-type: none"> a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): <ul style="list-style-type: none"> – stan po obustronnym usunięciu jajników, – brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), – brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH, b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego (w takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)). 		<p>przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6,</p> <p>f) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu).</p> <p>g) ECHO serca (jedynie w przypadku pembrolizumabu);</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia talazoparybem oraz olaparybem, – nie rzadziej niż co 9 tygodni oraz w ostatnim dniu 20 tygodnia leczenia (+/- 7 dni) – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekanem, – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące (w zależności od wskazań klinicznych) – w przypadku leczenia pembrolizumabem. <p>W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według aktualnych kryteriów RECIST w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z
--	--	---

<p>Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6;</p> <p>9) kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):</p> <p>a) stan po obustronnym usunięciu jajników,</p> <p>b) brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn),</p> <p>c) brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH,</p> <p>lub mężczyźni.</p> <p>Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania alpelisybu;</p> <p>10) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;</p> <p>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 mięszkowych w następstwie masywnych przerzutów).</p> <p>Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające:</p> <p>a) inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy</p> <p>albo</p> <p>b) leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii).</p> <p>Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6;</p> <p>13) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem:</p> <p>a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi – dotyczy jedynie rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem</p> <p>lub</p> <p>b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy</p> <p>lub</p> <p>c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu.</p>		<p>opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) w przypadku terapii z wykorzystaniem substancji czynnej sacytuzumab gowitekan przekazywanie za pośrednictwem rejestru SMPT danych dotyczących wskaźników efektywności terapii:</p> <p>a) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 11,8 miesiąca,</p> <p>b) przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – przeżycie wolne od progresji z oczekiwaną medianą 4,8 miesiąca,</p> <p>c) wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) – wskaźnik odpowiedzi obiektywnych z na oczekiwanym poziomie 31%;</p> <p>4) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
--	--	---

<p>Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu).</p> <p>Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6;</p> <p>14) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>15) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;</p> <p>16) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>17) 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, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Dodatkowo dla pacjentek, które rozpoczęły monoterapię fulwestrantem w I 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.</p> <p>2.3. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:</p> <p>2.3.1. leczenie przerzutowego lub miejscowo nieoperacyjnego, nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatiną (I linia leczenia TNBC)</p> <p>albo</p> <p>2.3.2. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii talazoparybem albo olaparybem chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2 (I lub II lub III linia leczenia TNBC)</p> <p>albo</p> <p>2.3.3. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii sacytuzumabem gowitekanem (II lub III lub IV linia leczenia TNBC).</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi:</u></p> <p>1) wiek 18 lat i powyżej;</p>		
---	--	--

<p>2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:</p> <p>a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)</p> <p>lub</p> <p>b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);</p> <p>3) histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi;</p> <p>4) udokumentowany brak ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;</p> <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 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu;</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 umożliwiająca 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 wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w</p>		
--	--	--

<p>ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>		
<p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 4) obniżenie sprawności: <ol style="list-style-type: none"> a) do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi, b) do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego raka piersi; 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekunów prawnych. 		