

Verzenios (abemacyklib)
w pooperacyjnym leczeniu HR-
dodatniego, HER2-ujemnego
wczesnego raka piersi z przerzutami
do węzłów chłonnych i wysokim
ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu
z hormonoterapią

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A,
02-092 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel analizy	11
2 Nowotwór złośliwy piersi	13
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	13
2.2 Klasyfikacja	13
2.3 Rozpoznanie i diagnostyka	22
2.4 Etiologia i patogenezą	24
2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	26
2.6 Leczenie i profilaktyka	30
2.7 Inhibitory CDK 4 i 6	38
3 Wytyczne praktyki klinicznej	41
4 Dostępne opcje terapeutyczne refundowane w Polsce	56
5 Epidemiologia raka piersi	58
5.1 Zachorowalność i chorobowość.....	58
5.2 Śmiertelność	62
5.3 Obciążenie społeczno-ekonomiczne	67
6 Jakość życia chorych na raka piersi	70
7 Populacja docelowa.....	72
7.1 Wybór populacji docelowej.....	72
8 Interwencja - Verzenios (abemacyklib)	73
8.1 Charakterystyka interwencji.....	73
8.2 Mechanizm działania.....	73
8.3 Zarejestrowane wskazania	74
8.4 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu.....	74
8.4.1 Verzenios stosowany w skojarzeniu z terapią hormonalną	74
8.4.2 Modyfikacja dawki	74
8.4.3 Inhibitory CYP3A4.....	78
8.4.4 Szczególne grupy pacjentów	78
8.5 Przeciwwskazania	79
8.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	79
8.7 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji.....	80
8.7.1 Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę abemacyklibu.....	80
8.7.2 Wpływ abemacyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych.....	81
8.8 Wpływ na płodność, ciążę i laktację	82
8.9 Działania niepożądane	82
8.9.1 Zestawienie działań niepożądanych.....	82

8.9.2	Opis wybranych działań niepożądanych	84
8.10	Warunki refundacji dla Verzenios.....	86
8.11	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	86
8.12	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	88
8.13	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	90
9	Komparatory	94
9.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	94
9.2	Tamoksyfen	97
9.2.1	Mechanizm działania	97
9.2.2	Zarejestrowane wskazania	97
9.2.3	Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu	98
9.2.4	Przeciwwskazania.....	98
9.2.5	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	98
9.2.6	Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	100
9.2.7	Ciąża i laktacja.....	101
9.2.8	Działania niepożądane	101
9.3	Anastrozol	104
9.3.1	Mechanizm działania	104
9.3.2	Zarejestrowane wskazania	104
9.3.3	Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu	105
9.3.4	Przeciwwskazania.....	105
9.3.5	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	105
9.3.6	Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	106
9.3.7	Ciąża i laktacja.....	107
9.3.8	Działania niepożądane	107
9.4	Letrozol.....	109
9.4.1	Mechanizm działania	109
9.4.2	Zarejestrowane wskazania	110
9.4.3	Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu	110
9.4.4	Przeciwwskazania.....	111
9.4.5	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	111
9.4.6	Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	112
9.4.7	Ciąża i laktacja.....	113
9.4.8	Działania niepożądane	113
10	Oceniane punkty końcowe	116
11	Aneks 1. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji.....	118
12	Schemat PICOS.....	122
	Spis rysunków.....	124
	Spis tabel	125

Bibliografia	127
--------------------	-----

Wykaz skrótów i akronimów

AGO	<i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</i>
AJCC	Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
ANC	bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. <i>absolute neutrophil counts</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
BCRP	białko warunkujące oporność lekową w raku piersi (ang. <i>breast cancer resistance protein</i>)
BCT	leczenie oszczędzające w raku piersi (ang. <i>Brest Conserving Therapy</i>)
CDC	geny warunkujące cykl podziału komórek (ang. <i>cell division cycle</i>)
CDK4	kinaza zależna od cyklin 4 (ang. <i>cyclin-dependent kinase 4</i>)
CDK6	kinaza zależna od cyklin 6 (ang. <i>cyclin-dependent kinase 6</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CISH	chromogeniczna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>chromogenic in situ hybridization</i>)
DCIS	rak przewodowy (ang. <i>ductal carcinoma in situ</i>)
DFS	czas przeżycia wolnego od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
ER	receptor estrogenowy (ang. <i>estrogen receptor</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
ESMO-MCBS	<i>European Society of Medical Oncology - Magnitude of Clinical Benefits Scale</i>
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>)
GEICAM	Spanish Group for Breast Cancer Research
GnRH	gonadoliberyna (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	receptor hormonalny (ang. <i>hormone receptor</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IDFS	przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. <i>Invasive Disease Free Survival</i>)
IHC	metoda immunohistochemiczna (ang. <i>immunohistochemistry</i>)
INAHTA	<i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care</i>
ISH	hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>in situ hybridization</i>)
Ki67	marker komórkowej proliferacji
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCIS	rak zrazikowy <i>in situ</i> (ang. <i>lobular carcinoma in situ</i>)
LHRH	agonista hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i>)
MATE	białko ekstruzji wielolekowej i toksyn (ang. <i>multidrug and extrusion toxin protein</i>)
MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NG	stopień jądrowy (ang. <i>nuclear grade</i>)
NSAI	niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. <i>non-steroidal aromatase inhibitors</i>)
NSM	mastektomia z oszczędzeniem skóry i brodawki sutkowej (ang. <i>nipple-sparing mastectomy</i>)
OCT2	transporter organicznych kationów typu 2 (ang. <i>organic cation transporter 2</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PgR	receptor progesteronowy (ang. <i>progesteron receptor</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badania (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PLN	nowy złoty polski
pTNM	klasyfikacja służąca do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. <i>pathologic Tumour-Node-Metastasis</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RB	białko retinoblastomy (ang. <i>retinoblastoma protein</i>)
RTG	rentgenografia
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SOLTI	<i>Spanish group of study, treatment and other experimental strategies in solid tumors</i>
SSM	mastektomia z oszczędzeniem skóry (ang. <i>skin-sparing mastectomy</i>)
TILs	limfocyty naciekające nowotwór (ang. <i>tumor infiltrating lymphocytes</i>)
TK	tomografia komputerowa
UDH	wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (ang. <i>usual ductal hyperplasia, UDH</i>)
UICC	Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (ang. <i>The Union for International Cancer Control's</i>)
USG	badanie ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Przedmiot analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z hormonoterapią w pooperacyjnym (adjuwantowym) leczeniu wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu.

Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:

- ≥ 4 węzły chłonne pachowe z przerzutami, lub
- 1-3 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
 - wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm,
 - stopień złośliwości histologicznej G3.

Niniejszy wniosek zakłada finansowanie produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w dawkach 50 mg, 100 mg oraz 150 mg w ramach aktualnie istniejącego programu lekowego „B.9.FM Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” oraz istniejącej grupy limitowej „1210.0, Abemacyklib” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Istotność stanu klinicznego

Na świecie, nowotwór piersi jest najczęściej występującym nowotworem – według danych GLOBOCAN w 2020 r. zdiagnozowano 2,26 mln nowych przypadków raka piersi, co stanowiło ok. 11,7% wszystkich rozpoznań nowotworów. W odniesieniu do śmiertelności, stanowił on 5. najczęstszą przyczynę zgonów z powodu choroby nowotworowej (685 tys. przypadków) w 2020 r.

W Polsce, według danych Krajowego Rejestru Nowotworów rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet – stanowił 23% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2019 r. Jednocześnie nowotwór złośliwy piersi w populacji kobiet stanowił drugą najczęściej występującą przyczynę zgonów na nowotwory złośliwe (15,1%), zaraz po nowotworze płuc.

Oprócz najpoważniejszej konsekwencji zachorowania na raka piersi, jaką może być przedwczesny zgon, podkreślenia wymaga także ciężkość pozostałych następstw tej choroby. Ekspertów wśród głównych następstw raka piersi wskazują oprócz zgonu:

- niezdolność do samodzielnej egzystencji,
- niezdolność do pracy,
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba,
- obniżenie jakości życia.

Istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej w aktualnie dostępnym leczeniu wczesnego raka piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu

Wczesnego raka piersi leczy się z intencją wyleczenia, a wybór opcji terapeutycznych różni się w zależności od ryzyka nawrotu, mogąc stanowić kombinację leczenia chirurgicznego, radioterapii, adjuwantowej lub neoadjuwantowej chemioterapii czy hormonoterapii.

Za szczególnie narażoną na ryzyko nawrotu choroby grupę pacjentów uważa się osoby, u których występują następujące czynniki predykcyjne ryzyka nawrotu:

- przerzuty w węzłach chłonnych pachy oraz liczbę węzłów zajętych przerzutami,
- wielkość zmiany nowotworowej
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka,

- stan receptorów ER i PgR oraz HER2,
- naciekanie okotoguzowych naczyń chłonnych i żylnych,
- wskaźnik proliferacji Ki67,
- podtyp biologiczny,
- ekspresja limfocytów naciekających nowotwór.

Aktualnie w Polsce powszechnie stosowanym standardem praktyki klinicznej w przypadku wczesnego raka piersi HR+, HER2- jest adjuwantowe stosowanie hormonoterapii. Jednak u niektórych pacjentów, już w ciągu pierwszych 2 lat adjuwantowego leczenia rozwija się pierwotna oporność na hormonoterapię, skutkując nawrotem choroby lokalnej, regionalnej lub w postaci przerzutów odległych.

Pomimo aktualnie dostępnych metod leczenia, aż u 20-30% pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2- dochodzi do nawrotu choroby, często z przerzutami odległymi, czyniąc chorobę nieuleczalną i nieuchronnie prowadząc do ich śmierci - 12-14% kobiet z ER+ wczesnym rakiem piersi umiera w ciągu pierwszych 10 lat.

Na szczególnie niekorzystne rokowanie pacjentów z rakiem HR+ HER2- z grupy wysokiego ryzyka wskazuje też fakt, że ryzyko zgonu u części pacjentów w badaniu monarchE było zbliżone do pacjentów z diagnozą potrójnie ujemnego raka piersi. [Nelson 2022]

Na istnienie w Polsce niezaspokojonej potrzeby medycznej w populacji pacjentów z wczesnym HR+ HER2- rakiem piersi wskazuje umieszczenie abemacyklibu w tym wskazaniu przez grupę ekspertów na liście TOP 10 ONKO najbardziej potrzebnych w leczeniu nowotworów litych technologii, jeszcze nieobjętych refundacją w Polsce.¹

Cele terapeutyczne leczenia wczesnego raka piersi

Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez AOTMiT przy okazji raportu dotyczącego zbliżonego problemu zdrowotnego (wczesnego raka piersi HR+, HER2+, RDTL Nerlynx) „u pacjentek po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy, **głównym celem dalszego leczenia jest uniknięcie wystąpienia przerzutów odległych.** Przejście choroby w stadium rozsiewu prowadzi nieuchronnie do stałego pogarszania sprawności przerzutów odległych, znaczącego obniżenia jakości życia, a ostatecznie do przedwczesnego zgonu chorego.” [Nerlynx 2020].

Kolejny ekspert również wskazał, że „u chorych po radykalnym leczeniu miejscowym, **leczenie uzupełniające (adjuwantowe) ma na celu przede wszystkim zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w postaci przerzutów.** Uogólnienie nowotworu nieuchronnie prowadzi do zgonu, dlatego też ta forma terapii ma kluczowe znaczenie dla przyszłości leczonych pacjentek” [Nerlynx 2020].

Tym samym, celem leczenia wczesnego raka piersi jest zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby i uniknięcie wystąpienia przerzutów odległych.

Abemacyklib w leczeniu raka piersi HR+, HER2-

Abemacyklib jest doustnym lekiem przeciwnowotworowym, silnym i wybiórczym inhibitorem kinaz białkowych typu 4. Oraz 6., zależnych od cyklin (inhibitor CDK 4 i 6).

Hamując kinazy CDK 4 i 6, abemacyklib zatrzymuje cykl komórkowy, uniemożliwiając podział komórki, co prowadzi do starzenia się komórki, apoptozy i zahamowania rozrostu guza. W badaniach klinicznych wykazano, że przekłada się to na istotne klinicznie korzyści dla pacjenta, w postaci zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby oraz przerzutów odległych.

¹ TOP TEN ONKO 2024, czyli 10 najbardziej potrzebnych nowych leków w onkologii - Puls Medycyny - pulsmedycyny.pl

Abemacyklib zarejestrowany jest także i od 2020 r. refundowany w Polsce do stosowania w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami².

Zgodnie z danymi NFZ, abemacyklibem w stadium zaawansowanym leczonych jest około 1500 pacjentów. Jest to cząsteczka o dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa i udowodnionej skuteczności także w polskiej populacji.

Na szczególną istotność uzyskanych dla abemacyklibu wyników w leczeniu wczesnego stadium raka piersi wskazał Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej prof. Maciej Krzakowski:

*„Pozytywna decyzja w sprawie stosowania abemacyklibu i tamoksyfenu lub inhibitora aromatazy podczas uzupełniającego leczenia pooperacyjnego chorych na hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi **ma bardzo istotne znaczenie, ponieważ dotyczy chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby**. Decyzja jest oparta na wynikach prawidłowo zaplanowanego i przeprowadzonego badania III fazy, które **wykazało zmniejszenie ryzyka nawrotu przy jednoczesnej zadowalającej tolerancji leczenia**. Mediana czasu przeżycia wolnego od inwazyjnej choroby u chorych otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią **została znamienne poprawiona** - zmniejszenie ryzyka nawrotu wyniosło około 30%, a korzyści utrzymują się podczas dłuższej obserwacji. Abemacyklib jest pierwszym inhibitorem CDK4/6, który okazał się skuteczny w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym u chorych na hormonozależnego raka piersi.”³*

Dwuletnia adjuwantowa terapia abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu to uznany międzynarodowo standard opieki, który uzyskał kategorię 1 według rekomendacji NCCN 2024 oraz ocenę A (znaczna korzyść kliniczna) zgodnie z opinią ESMO-MCBS 2023. Ponadto, terapia została zalecona w wytycznych ESMO 2024, AGO 2023, Konsensusie St. Gallen 2023, NICE 2022, SEOM-GEICAM-SOLTI 2022 oraz ASCO 2021.

Polskie grono ekspertów umieściło abemacyklib we wczesnym raku piersi wśród 10 najbardziej potrzebnych technologii onkologicznych na liście Top 10 Onko w 2024 r.

Skuteczność i bezpieczeństwo leku Verzenios we wczesnym raku piersi znalazło odzwierciedlenie w objęciu go refundacją w wielu krajach Europy tj.: Bułgaria, Rumunia, Czechy, Słowacja, Chorwacja, Grecja, Hiszpania, Słowenia, Belgia, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Luksemburg, Szwecja, Austria. Tym samym lek ten dostępny jest także w wielu krajach o PKB zbliżonym do Polski, a Polska pozostaje jednym z nielicznych krajów, w którym pacjenci nadal nie mają dostępu do tego refundowanego leczenia.

Wyniki analizy problemu decyzyjnego

W wyniku przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, ustalono:

- proponowane warunki refundacji:
 - objęcie refundacją leku Verzenios w dawkach 50 mg, 100 mg oraz 150 mg,
cena [REDACTED], [REDACTED]
 - aktualnie istniejący program lekowy „B.9.FM Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”,
 - aktualnie istniejąca grupa limitowa „1210.0, Abemacyklib”, wysokość limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto,

² w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestranem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną.

³ Nowa opcja terapeutyczna dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi :: [MedExpress.pl](https://www.medexpress.pl)

- poziom refundacji 100%, kategoria odpłatności dla pacjentów: bezpłatnie.
- komparatory:
 - uwzględniając wnioskowany Program Lekowy, wytyczne praktyki klinicznej oraz dostępne refundowane opcje, komparatorami w analizie powinny być anastrozol, letrozol oraz tamoksyfen.
- punkty końcowe:
 - w ramach analizy skuteczności należy uwzględnić: przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS), przeżycie całkowite (OS) oraz jakość życia,
 - w ramach analizy bezpieczeństwa należy uwzględnić zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, zgon z dowolnej przyczyny, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego,
 - należy poszukiwać badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami.
- analiza ekonomiczna:
 - zgodnie z wymogami formalnymi należy przeprowadzić ją z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ+pacjent),
 - dobór techniki analitycznej dla przeprowadzenia analizy należy wybrać zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej,
- analiza wpływu na budżet
 - należy oszacować wpływ na budżet płatnika publicznego refundacji preparatu abemacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu HR+, HER2- wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu,
 - analizę kosztów terapii abemacyklibem należy przeprowadzić na tle kosztów wybranych komparatorów stosowanych w hormonoterapii.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z hormonoterapią w pooperacyjnym (adjuwantowym) leczeniu wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu.

Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:

- ≥ 4 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami, lub
- 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
 - wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm,
 - stopień złośliwości histologicznej G3.

Niniejszy wniosek zakłada finansowanie produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w dawkach 50 mg, 100 mg oraz 150 mg w ramach aktualnie istniejącego programu lekowego „B.9.FM Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” oraz istniejącej grupy limitowej „1210.0, Abemacyklib” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

W szczególności celem jest zbudowanie opisu problemu decyzyjnego w schemacie PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*):

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- proponowana interwencja (I),
- proponowane komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj włączonych badań (S).

W niniejszej analizie uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego (rozd. 2),
- przegląd aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w ww. wytycznych klinicznych (rozd. 3),
- wybór populacji docelowej (rozd. 7),
- opis analizowanej interwencji (rozd. 8.),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych (rozd. 9.),
- opis efektów zdrowotnych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego (rozd. 10),

- przegląd rekomendacji agencji HTA (ang. *Health Technology Assessment*), w tym zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*) (rozdz. 8.13),
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS wraz z opisem strategii opracowania dokumentacji HTA dla analizowanego leku (rozdz. 12.).

2 Nowotwór złośliwy piersi

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak piersi (ICD-10: C50) [WHO ONLINE] (rak sutka, łac. *carcinoma mammae*, ang. *breast cancer*) jest nowotworem złośliwym, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego [Krzakowski 2020]. Nowotwór ten występuje przede wszystkim u kobiet po menopauzie, zdarza się również u mężczyzn (około 1% całkowitej liczby przypadków raka piersi) [ESMO Rak Piersi 2019], u których najczęściej występuje w stadiach bardziej zaawansowanych, z częstszym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych i tym samym z gorszym rokowaniem niż u kobiet [Kornafel 2011].

Klasyfikacja ICD-10 wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO):

Tab. 1. Klasyfikacja ICD-10.

ICD-10	C50 Nowotwór złośliwy sutka
	C50.0 Brodawka i otoczka brodawki sutkowej
	C50.1 Centralna część sutka
	C50.2 Ćwiartka górna wewnętrzna sutka
	C50.3 Ćwiartka dolna wewnętrzna sutka
	C50.4 Ćwiartka górna zewnętrzna sutka
	C50.5 Ćwiartka dolna zewnętrzna sutka
	C50.6 Część pachowa sutka
	C50.8 Zmiana przekraczająca granice sutka
	C50.9 Nieokreślony nowotwór złośliwy sutka

Źródło: opracowanie na podstawie [WHO ONLINE]

Niniejszy wniosek obejmuje leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) HR+ i HER2-, wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:

- ≥ 4 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami, lub
- 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
 - wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm,
 - stopień złośliwości histologicznej G3.

2.2 Klasyfikacja

Klasyfikacja raka piersi wg WHO 2019

Zgodnie z uproszczoną klasyfikacją raka piersi wg WHO z 2019 r. zmiany obejmujące struktury gruczołowe (nabłonkowe) piersi dzielą się na:

- łagodne nabłonkowe proliferacje i prekursorzy:

- zwykła hiperplazja przewodowa,
- zmiany walcowatokomórkowe, włącznie z płaską atypią nabłonkową,
- atypowa hiperplazja przewodowa,
- gruczolistość i łagodne zmiany stwardniające:
 - gruczolistość stwardniająca,
 - gruczolak apokrynowy,
 - gruczolistość mikrogruczolowa,
 - blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca,
- gruczolaki:
 - gruczolak cewkowy NOS,
 - gruczolak mleczny,
 - gruczolak przewodowy NOS,
- guzy nabłonkowo-mięśniowonabłonkowe:
 - gruczolak wielopostaciowy,
 - *Adenomyoepithelioma* NOS,
 - *Adenomyoepithelioma* z rakiem,
 - rak nabłonkowo-mięśniowonabłonkowy,
- nowotwory brodawkowate:
 - brodawczak wewnątrzprzewodowy,
 - rak przewodowy *in situ*, brodawkowy,
 - otorebkowany rak brodawkowy,
 - otorebkowany rak brodawkowy z naciekaniem,
 - lity rak brodawkowy *in situ*,
 - lity rak brodawkowy z naciekaniem,
 - wewnątrzprzewodowy rak gruczolowy brodawkowy z naciekaniem,
- nienaciekająca neoplazja zrazikowa:
 - atypowa hiperplazja zrazikowa,
 - rak zrazikowy *in situ* NOS:
 - klasyczny rak zrazikowy *in situ*: Typ A lub Typ B,
 - *Florid lobular carcinoma in situ*,
 - rak zrazikowy *in situ*, pleomorficzny.
- rak przewodowy *in situ* (ang. *ductal carcinoma in situ*, DCIS):
 - rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS:

- DCIS z niskim stopniem jądrowym,
 - DCIS ze średnim stopniem jądrowym,
 - DCIS z wysokim stopniem jądrowym,
- naciekający rak piersi:
 - rak naciekający przewodu NOS (*invasive duct carcinoma* NOS),
 - rak onkocytarny,
 - rak bogatotłuszczowy,
 - rak bogato glikogenowy,
 - rak łojowy,
 - rak zrazikowy NOS,
 - rak cewkowy,
 - rak sitowaty NOS,
 - gruczolakorak śluzowy,
 - torbielakogruczolakorak śluzowy NOS,
 - rak mikrobrodawkowy naciekający piersi,
 - gruczolakorak apokrynowy,
 - rak metaplastyczny NOS,
- nowotwory rzadkie i typu gruczołu ślinowego:
 - *Acinar cell carcinoma*,
 - *Adenoid cystic carcinoma*,
 - klasyczny *adenoid cystic carcinoma*,
 - lito-bazaloidny *adenoid cystic carcinoma*,
 - *Adenoid cystic carcinoma* z transformacją *high-grade*,
 - rak wydzielniczy,
 - rak mukoepidermalny,
 - gruczolakorak polimorficzny (złośliwy *tumor mixtus*),
 - rak wysokokomórkowy z odwróconą polaryzacją,
- nowotwory neuroendokrynne:
 - nowotwór neuroendokryny NOS,
 - nowotwór neuroendokryny, stopień 1 oraz stopień 2,
 - rak neuroendokryny NOS,
 - rak neuroendokryny, drobnokomórkowy,
 - rak neuroendokryny, wielkokomórkowy.

- nowotwory włóknistonabłonkowe i błędniaki (*hamartoma*) piersi:
 - błędniak (*hamartoma*),
 - gruczolakowłókniak NOS,
 - guz liściasty NOS,
 - *Periductal stromal tumor*,
 - guz liściasty łagodny,
 - guz liściasty graniczny,
 - guz liściasty złośliwy.
- nowotwory brodawki piersiowej:
 - *Syringoma* NOS,
 - gruczolak brodawki piersiowej,
 - choroba Pageta,
- nowotwory mezenchymalne piersi:
 - nowotwory naczyniowe,
 - nowotwory fibroblastyczne i miofibroblastyczne,
 - nowotwory osłonek nerwów obwodowych,
 - nowotwory mięśni gładkich,
 - nowotwory komórek tłuszczowych,
 - inne nowotwory mezenchymalne i stany nowotworowopodobne,
- nowotwory hematolimfoidalne piersi:
 - *MALT lymphoma*,
 - *Follicular lymphoma* NOS,
 - *Diffuse large B-cell lymphoma* NOS,
 - *Burkitt lymphoma* NOS/*Acute leukemia, Burkitt type*,
 - *Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma*,
- nowotwory piersi u mężczyzn:
 - *Gynecomastia*,
 - *Florid gynecomastia*,
 - *Fibrous gynecomastia*,
 - rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS,
 - rak przewodowy *in situ*,
 - rak zrazikowy *in situ*,
 - Choroba Pageta brodawki piersiowej,

- o naciekający rak przewodowy NOS [PTOK 2020].

Nienaciekające neoplazje piersi obejmują przewodowe i zrazikowe raki *in situ*. DCIS nie są jednolitym schorzeniem, dlatego rozpoznanie powinno uwzględniać stopień zróżnicowania (niski, pośredni, wysoki) lub stopień jądrowy (ang. *nuclear grade*, NG) NG1, NG2, NG3, podtyp histologiczny, wielkość zmiany, szerokość marginesów chirurgicznych oraz obecność martwicy w utkaniu [PTOK 2020].

Do neoplazji zrazikowej zaliczane są: neoplazja zrazikowa zwykła i atypowa hiperplazja zrazikowa oraz rak zrazikowy *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS). Wg klasyfikacji WHO z 2019 r. wyróżnia się trzy podtypy LCIS:

- klasyczny,
- *florid*,
- pleomorficzny ze znaczną atypią charakterystyczną dla DCIS, jednak bez ekspresji e-kadheryny, typowej dla rozrostów przewodowych) [PTOK 2020].

LCIS obejmuje końcowe odcinki układu przewodowo-zrazikowego, ten typ zmian nie jest zaliczany do nowotworu ani do stanu przedrakowego, ale jego występowanie związane jest z podwyższonym ryzykiem zachorowania na naciekającego raka piersi. W przypadku LCIS nie określa się kategorii T [PTOK 2020].

Wśród raków naciekających najczęściej spotykaną postacią, około 70-80% raków naciekających, jest rak naciekający przewodu NOS (dawniej rak bez specjalnego typu), na drugim miejscu, około 10% raków naciekających, stanowi rak zrazikowy [PTOK 2020].

Klasyfikacja stopnia histologicznej złośliwości według *Nottingham Histologic Grade*

Z uwagi na różnice w biologicznych cechach raków piersi należących do tego samego typu histologicznego podaje się również klasyfikację stopnia ich histologicznej złośliwości (ang. *grade*, G), z wyłączeniem raka mikroinwazyjnego, według klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade*, stworzonej przez Blooma-Richardsona-Scarffa, zmodyfikowanej przez Elstona i Ellisa, klasyfikacja ta jest zalecana przez WHO oraz Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (ang. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC). Skala ta uwzględnia następujące mikroskopowe cechy nowotworu:

- tworzenie cewek i gruczołów (> 75%, wynik: 1; 10-75%, wynik: 2; < 10%, wynik: 3),
- pleomorfizm jądrowy (stopień atypii jąder) (małe, regularne, jednorodnie, wynik: 1; umiarkowanie powiększone i niejednorodnie, wynik: 2; wyraźnie pleomorficzne, wynik: 3),
- liczba figur podziału komórek raka (zależy od wielkości pola widzenia mikroskopu, od 1 do 3) [PTOK 2020].

Na podstawie sumarycznej liczby punktów wyróżnia się 3 stopnie złośliwości raka, przy czym im wyższa suma punktów tym gorsze prognozy:

- stopień 1 (G1): 3-5 punktów,
- stopień 2 (G2): 6-7 punktów,
- stopień 3 (G3): 8-9 punktów [PTOK 2020].

Klasyfikacja pTNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC

Stopień zaawansowania nowotworu oceniany jest przez patologa (w badaniu mikroskopowym) z wykorzystaniem klasyfikacji pTNM (ang. *pathologic Tumour-Node-Metastasis*). W Tab. 2. przedstawiono klasyfikację pTNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC i Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem (ang. *The Union for International Cancer Control's, UICC*) z 2017 r., zaś w Tab. 3. stopień zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC [PTOK 2020].

Tab. 2. Klasyfikacja pTNM raka piersi wg VIII edycji klasyfikacji AJCC i UICC z 2017 r.

Cecha	Stopień	Objawy	
pT	TX	Nie można ocenić guza	
	T0	Guz nieobecny	
	Tis		Rak <i>in situ</i>
		Tis (DCIS)	Rak przewodowy <i>in situ</i>
		Tis (Paget)	Rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)
	T1	T1	Rak naciekający ≤ 20 mm
		T1mi	Rak naciekający ≤ 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	T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej)
		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	
pN	NX	Nie można ocenić węzłów	
	N0	N0	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
		N0(i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC
		N0(i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) $\leq 0,2$ 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	N1	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych
		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)

Cecha	Stopień	Objawy	
		N1b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB)
		N1c	N1a + N1b
	N2	N2	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłach chłonnych
		N2a	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej w jednym >2 mm)
		N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
	N3	N3	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub w węźle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne
		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
	pM	M0	Bez przerzutów
	M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych ≤ 0,2 mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów	
	M1	Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)	

DCIS – rak przewodowy (ang. *ductal carcinoma in situ*); HE – hematoksylina; IHC – badanie immunohistochemiczne; M – przerzuty (ang. *metastases*); N – węzły chłonne (ang. *nodes*); pTNM – klasyfikacja służąca do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu; SLNB – biopsja węzła wartowniczego (ang. *Sentinel Lymph Node Biopsy*); T – guz (ang. *tumor*);

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2020]

Tab. 3. Stopień zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC.

Stopień	Klasyfikacja		
	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 – Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (ang. *American Joint Committee on Cancer*); M - przerzuty (ang. *metastases*); N - węzły chłonne (ang. *nodes*); pTNM - klasyfikacja służąca do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu; T - guz (ang. *tumor*); UICC – Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (ang. *The Union for International Cancer Control's*)

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2020]

Klasyfikacja w oparciu o ocenę ekspresji genów

Na bazie oceny ekspresji genów wyróżniono pięć podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny oraz „typu normalnej piersi”. W praktyce klinicznej do określenia tych podtypów niezbędne jest przeprowadzenie trudno dostępnych badań genetycznych. Z tego względu zastąpiono je surogatami opartymi na rutynowo ocenianych kryteriach patologicznych. Poszczególne podtypy różnicuje się na podstawie odpowiedniej kombinacji poniższych cech:

- stan receptorów steroidowych – estrogenowych (ang. *estrogen receptor*, ER) i progesteronowych (ang. *progesteron receptor*, PgR),
- ekspresja HER2,
- wskaźnika proliferacji Ki-67 [PTOK 2020].

W. Tab. 4. przedstawiono definicje podtypów naciekającego raka piersi na podstawie oceny z badania immunohistochemicznego surogatów.

Tab. 4. Definicje podtypów naciekającego raka piersi na podstawie oceny surogatów z badania immunohistochemicznego.

Podtyp raka piersi		Definicja kliniczno-patologiczna
Luminalny	luminalny A	ER+ PgR+ HER2- Ki-67 < mediany dla ośrodka
	luminalny B	HER2-
		ER+ PgR < 20% HER2- Ki-67 każdy
HER2+	ER+ PgR każdy HER2+ Ki-67 każdy	
Nieluminalny	HER2+	ER- PgR- HER2+ Ki-67 każdy
	Rak trójjujemny	ER- PgR- HER2- Ki-67 każdy

ER –receptor estrogenowy (ang. *estrogen receptor*); HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); Ki67– marker komórkowej proliferacji; PgR – receptor progesteronowy (ang. *progesteron receptor*)

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2020]

2.3 Rozpoznanie i diagnostyka

Podejrzeniem nowotworu jest stwierdzenie, na podstawie badania palpacyjnego, guzka w piersi lub zmiany skórnej lub nieprawidłowej zmiany w mammografii w ramach badań przesiewowych. Diagnozę potwierdza się na podstawie wyników badania materiału histologicznego pobranego metodą biopsji gruboigłowej w tym próżniowej. W celu sprawdzenia podejrzanych regionalnych węzłów chłonnych stosuje się biopsję aspiracyjną cienkoigłową i ocenę cytologiczną [Krzakowski 2020]. Przed każdą procedurą diagnostyczną zalecane jest przeprowadzenie badania podmiotowego i przedmiotowego, uwzględniającego wywiad rodzinny i określenie stanu przedmenopauzalnego. Badania te uzupełniane są badaniami laboratoryjnymi (morfologia krwi, wskaźniki czynności nerek i wątroby, aktywność fosfatazy zasadowej, stężenie wapnia) oraz badaniami obrazowymi i rentgenografią (RTG) klatki piersiowej. Dodatkowo w stadium III przeprowadzane jest badanie scyntygraficzne kości oraz badanie ultrasonograficzne (USG) lub tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy mniejszej [Jassem 2013].

Najistotniejszym elementem diagnostyki nowotworowej jest badanie mikroskopowe, które jako jedyne pozwala na rozpoznanie nowotworu – techniki obrazowe umożliwiają jedynie wykrycie. Badanie mikroskopowe stanowi bezwzględny warunek rozpoczęcia leczenia [Jassem 2013].

Badania pomocnicze (laboratoryjne, obrazowe) służące do określenia stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia obejmują:

- mammografię – podstawowe badanie mające na celu rozpoznanie raka piersi (występowanie mikrozwapnień lub nieostro ograniczonego zagęszczenia tkanek miękkich na obrazie mammograficznym);
- USG – badanie uzupełniające mammografię, umożliwiające rozpoznanie torbieli i włókniakogruczolaków, szczególnie przydatne do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczolowej (dotyczy młodych kobiet), u których ocena mammograficzna jest trudna;
- rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance*, MR) – badanie o największej czułości, pozwalające na dokładne zobrazowanie morfologii piersi i wykrycie małych guzków; przydatne w ocenie rozległości naciekania nowotworu (przede wszystkim w przypadku rozbieżności wyników mammografii i USG);
- badania patomorfologiczne – służą do klasyfikacji histologicznej raka piersi;
- badania molekularne – pozwalają wyróżnić główne podtypy raka piersi (por. Tab. 4.);
- badania laboratoryjne – rola markerów surowiczych w rozpoznawaniu nowotworu piersi nie jest określona i nie zaleca się ich oznaczania w rutynowej praktyce [Jassem 2013, Krzakowski 2020].

Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*, PET) może zostać zastosowana w celu ułatwienia oceny odpowiedzi na wstępną chemioterapię oraz w rozpoznawaniu nawrotu po radykalnym leczeniu, w przypadku, gdy wyniki innych badań nie są jednoznaczne. Pozwala również na ujawnienie bezobjawowych ognisk przerzutów w odległych narządach [Jassem 2013].

Niezbędnym elementem badania patomorfologicznego jest ocena ekspresji receptorów ER i PgR, stanu HER2 oraz wskaźnika proliferacji Ki-67. Ocenę ekspresji ER (przy użyciu metod immunohistochemicznych) zaleca się oceniać w każdym naciekającym raku piersi i DCIS, dodatkowo, w przypadku raka naciekającego także ekspresję PgR, stan HER2 i Ki67. Ocenę ekspresji ER i PgR przeprowadza się w materiale tkankowym, istnieje również możliwość oceny metodą immunopatologiczną w preparatach cytologicznych, jednak jest to badanie o mniejszej wiarygodności stosowane w przypadku braku możliwości pobrania materiału tkankowego. Stan HER2 metodą immunohistochemiczną zaleca się określać w materiale tkankowym (biopsja gruboigłowa, wycinek guza), nie zaś w materiale cytologicznym z uwagi na konieczność zachowania błon komórkowych w materiale. Powszechnie stosowana jest 4-stopniowa skala oceny barwnej (por. Tab. 5.) [PTOK 2020].

Wynik 0 i 1+ określany jest jako ujemny, zaś 3+ jako dodatni. Wynik ekspresji 2+ jest wartością graniczną (niejednoznaczną) i wymaga dokonania oceny liczby kopii genu HER2 metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. *fluorescence in situ hybridization*, FISH) lub chromogenicznej hybrydyzacji in situ (ang. *chromogenic in situ hybridization*, CISH). [PTOK 2020].

Tab. 5. Skala oceny barwienia metodą immunohistochemiczną receptora HER2 i jej ocena.

Wynik	Interpretacja (stan receptora HER2)
0	Wynik ujemny
1+	
2 ⁺	Wynik niejednoznaczny (graniczny), wymaga dalszego postępowania diagnostycznego – ocena metodą ISH z tego samego materiału lub ponownej oceny IHC, lub ISH z innego materiału z badanego nowotworu
3 ^{#+}	Dodatni

* Stabe lub średnie całkowite wybarwienie błonowe w $\geq 10\%$ komórek raka naciekającego lub silne całkowite wybarwienie błonowe w $< 10\%$ komórek raka naciekającego.

Silne całkowite wybarwienie błonowe w $\geq 10\%$ komórek raka naciekającego.

IHC – metoda immunohistochemiczna (ang. *immunohistochemistry*); ISH – hybrydyzacja in situ (ang. *in situ hybridization*);

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2020]

2.4 Etiologia i patogeneza

Rak piersi powstaje w wyniku nieprawidłowego wzrostu i namnożenia się komórek, tworzących guzek lub guz. Pierwszym stadium choroby jest rak przedinwazyjny (stopień 0), obejmujący przewody lub zraziki piersi, bez rozprzestrzenienia się do zdrowych tkanek (tzw. rak *in situ*). W kolejnych stadiach choroby, rak przenika poza przewody lub zraziki, obejmując zdrową tkankę piersi lub obszar poza piersią, rozprzestrzeniając się do węzłów chłonnych lub dalszych narządów (stopień I-IV) [ESMO Rak Piersi 2019].

Etiologia raka piersi jest w większości przypadków nieznana [PTOK 2020]. Występowanie czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi obserwowane jest w ok. 25% przypadków raka. Do czynników tych należą m.in.:

- płeć (rak piersi występuje 100 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn);
- wiek (ryzyko wzrasta wraz z wiekiem, przy czym najwyższe jest w grupie wiekowej 50-70 lat);
- czynniki genetyczne (występowanie raka piersi w rodzinie lub rak piersi uwarunkowany genetycznie - mutacja genów BRCA1, BRCA2);
- *menarche* we wczesnym wieku,
- menopauza w późnym wieku,
- późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka,
- czynniki hormonalne (endogenne lub egzogenne);
- nadwaga i otyłość w okresie pomenopauzalnym,
- choroby proliferacyjne,
- dieta,
- alkohol w nadmiernych ilościach,
- rak piersi w wywiadzie [PTOK 2020, Krzakowski 2020, Murawa 2010, Jassem 2013].

Najważniejsze czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi, o jednoznacznie udowodnionej roli, wraz z oszacowaną wartością ryzyka względnego przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi wraz z oszacowaną wartością ryzyka względnego.

Ryzyko względne	Czynnik
>4,0	<ul style="list-style-type: none">• płeć żeńska• wiek (>65 vs <65 lat, przy czym ryzyko zachorowania wzrasta w kolejnych grupach wiekowych aż do 80. roku życia)• mutacje genów BRCA1 i BRCA2• co najmniej dwie krewne I-ego stopnia z rakiem piersi rozpoznany w młodym wieku• rak piersi w wywiadzie• „wysoka gęstość” gruczołu piersiowego• aktywna hiperplazja

Ryzyko względne	Czynnik
2,1-4,0	<ul style="list-style-type: none"> • jedna krewna I-ego stopnia z rakiem piersi w wywiadzie • ekspozycja na promieniowanie jonizujące • wysoka gęstość kości (pomenopauzalna)
1,1-2,0 (czynniki związane ze stanem hormonalnym)	<ul style="list-style-type: none"> • późna pierwsza donoszona ciąża (>30 lat) • wczesny wiek wystąpienia pierwszej miesiączki (menarche) (<12 lat) • późna menopauza (>55 lat) • brak donoszonej ciąży • brak karmienia piersią w wywiadzie • długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych • długotrwałe stosowanie hormonalnej terapii zastępczej
1,1-2,0 (inne czynniki)	<ul style="list-style-type: none"> • otyłość (pomenopauzalna) • przebyty rak endometrium, rak jajnika lub jelita grubego w wywiadzie • wysokie spożycie alkoholu • wysoki wzrost • wysoki status społeczny

BRCA1 - gen podatności na raka piersi 1 (ang. *breast cancer susceptibility gene 1*); BRCA2 - gen podatności na raka piersi 2 (ang. *breast cancer susceptibility gene 2*)

Źródło: opracowanie na podstawie [Kornafel 2011]

2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy kliniczne raka piersi zależą od stadium zaawansowania. Początkowo choroba przebiega bezobjawowo. Jednym z pierwszych, najczęściej występujących objawów nowotworu rozpoznawanych przez pacjenta jest występowanie twardych, niebolesnych guzków w piersi (wyczuwanych palpacyjnie). Do typowych objawów podmiotowych i przedmiotowych raka piersi należą również zmiany wielkości, kształtu lub sprężystości sutka, a także zmiany skórne piersi lub brodawki i jej okolic (wciągnięcie skóry, zaczerwienienie, zgrubienie, owrzodzenie, „skórka pomarańczy”). W obrazie klinicznym raka piersi występuje również wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty), poszerzenie żył skóry sutka oraz powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym [Krzakowski 2020, Jagiełło-Gruszfeld 2017].

Nowotwór ten rozwijając się miejscowo może prowadzić do zniszczenia gruczołu i struktur sąsiednich, owrzodzeń skóry i martwicy. Wystąpienie zakażenia lub masywnego krwawienia może prowadzić do śmierci chorej. W czasie rozwoju nowotworu często dochodzi do powiększenia pachowych węzłów chłonnych znajdujących się po stronie piersi objętej nowotworem, a w dalszej kolejności również węzłów szyjno-nadobojczykowych. W przypadku dłuższego życia chorej z nieleczonym nowotworem piersi pojawiają się przerzuty odległe. Nieleczony rak piersi prowadzi do zgonu [Krzakowski 2020, Jagiełło-Gruszfeld 2017].

Powikłania

Powikłania w raku piersi związane są z przerzutami rozprzestrzeniającym się poprzez naczynia chłonne i krwionośne. Przerzuty do węzłów chłonnych pachowych powstają ze splotu z kwadrantów bocznych piersi, do węzłów przymostkowych z kwadrantów przyśrodkowych, do węzłów międzymięśniowych z kwadrantów górnych oraz centralnej części piersi, węzły chłonne nadobojczykowe zostają zajęte w późnym stadium choroby. Ogniska przerzutowe przenoszone za pomocą naczyń krwionośnych mogą powstać w kościach, wątrobie, płucach, opłucnej i ośrodkowym układzie nerwowym [Sieroń 2010].

Rokowanie

W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla III stopnia i maleją do <5% dla IV stopnia zaawansowania, uśredniony odsetek pięcioletnich przeżyć dla Polski wynosi 74% [Krzakowski 2020].

Do czynników predykcyjnych ryzyka nawrotu w raku piersi należą:

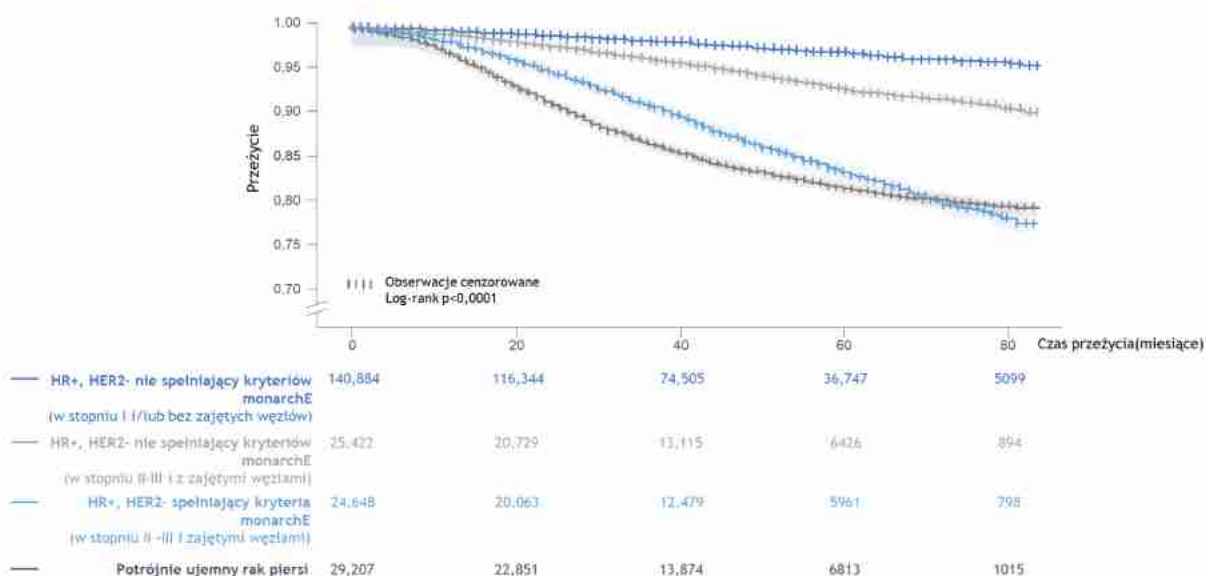
- wielkość guza,
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka,
- przerzuty w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami,
- stan receptorów ER i PgR oraz HER2,
- naciekanie okotoguzowych naczyń chłonnych i żylnych,

- wskaźnik proliferacji Ki67,
- podtyp biologiczny,
- ekspresja limfocytów naciekających nowotwór (ang. *tumor infiltrating lymphocytes*, TILs) [PTOK 2020].

Do głównych czynników rokowniczych w przypadku raka piersi należy stan receptorów hormonalnych (ER i PgR). Ekspresja receptorów steroidowych oznacza podatność na leczenie hormonalne, mniejszą wrażliwość na chemioterapię i lepsze rokowanie niż w przypadku nowotworów bez ekspresji tych receptorów [PTOK 2020]. Dodatkowo u pacjentek z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów steroidowych czas przeżycia i czas wolny od nawrotu są znacznie dłuższe w porównaniu do pacjentek z ujemnymi receptorami hormonalnymi [Kornafel 2011].

Należy jednak podkreślić, że w przypadku populacji, której dotyczy ten wniosek - pacjentek z rakiem hormonozależnym HER2- o wysokim ryzyku nawrotu - jest to precyzyjnie określona obiektywnymi kryteriami subpopulacja chorych, u których rokowanie jest szczególnie niekorzystne, a dostępne dane wskazują, że ryzyko zgonu w tej populacji jest zbliżone do pacjentów z diagnozą potrójnie ujemnego raka piersi. [Nelson 2022] (Rys.2)

Rys. 1 Czas przeżycia pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi o różnym ryzyku nawrotu i pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi.



Źródło: opracowano na podstawie Nelson 2022

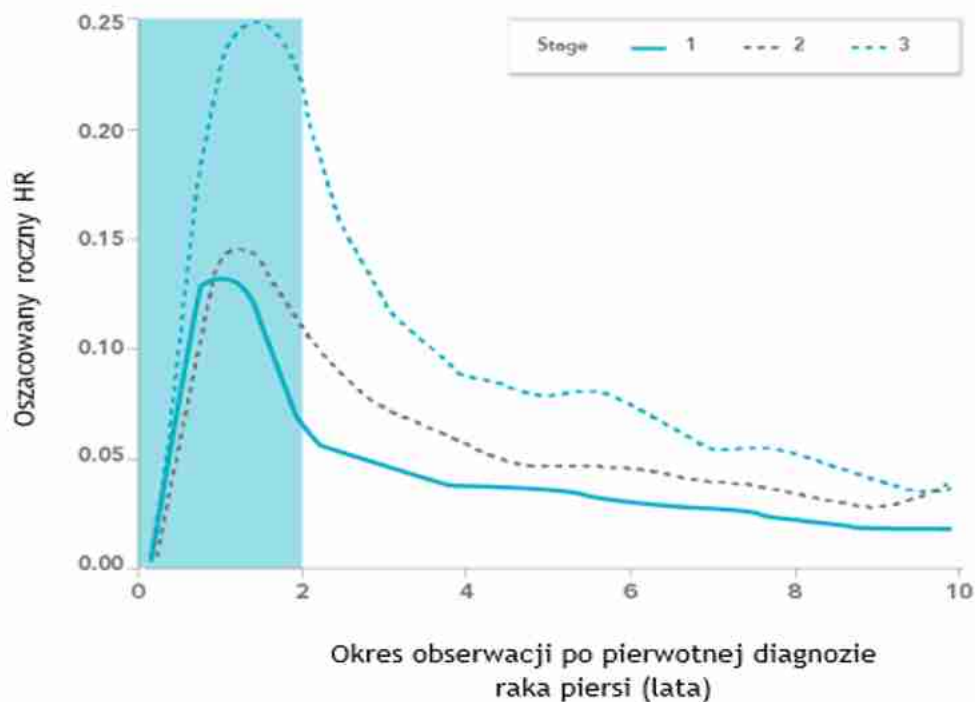
W określaniu czynników prognostycznych oprócz typu histologicznego ważny jest również stopień histologicznej złośliwości. Skala stworzona przez Blooma i Richardsona w 1957 r. i zmodyfikowana w późniejszym okresie przez Elstona i Ellisa pozwala na ocenę fenotypu komórek rakowych, zdolności histioformatywnych i indeksu mitotycznego. Każda z cech jest

oceniana w skali od 1 do 3, im wyższa jest łączna suma punktów tym gorsze jest rokowanie [Kornafel 2011].

Innym negatywnym czynnikiem rokowniczym jest naciekanie przez nowotwór okotoguzowych naczyń chłonnych i żylnych, niezależnie od obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych [PTOK 2020].

Aktualnie, powszechnie stosowanym standardem praktyki klinicznej w Polsce w przypadku wczesnego raka piersi HR+, HER2- jest adjuwantowe stosowanie hormonoterapii [NCCN 2021, Winer 2021]. Jednak u niektórych pacjentów, już w ciągu pierwszych 2 lat adjuwantowego leczenia rozwija się pierwotna oporność na hormonoterapię, skutkując nawrotem choroby lokalnej, regionalnej lub w postaci przerzutów odległych (por. Rys. 2). [Johnston 2020].

Rys. 2. Ryzyko nawrotu choroby w czasie w podziale na stadium zaawansowania.



Źródło: opracowano na podstawie Cheng 2012

Z tego powodu, pomimo aktualnie dostępnych metod leczenia, aż u 20-30% pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2- dochodzi do nawrotu choroby, często z przerzutami odległymi, czyniąc chorobę nieuleczalną i nieuchronnie prowadząc do ich śmierci – 12-14% kobiet z ER+ wczesnym rakiem piersi umiera w ciągu pierwszych 10 lat [EBCTCG 2005, EBCTCG 2015].

Dlatego też kluczowa jest optymalizacja strategii adjuwantowego leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, aby zapobiec wczesnemu nawrotowi choroby i rozwojowi przerzutów w tej szczególnie narażonej grupie pacjentów.

2.6 Leczenie i profilaktyka

Kompleksowa opieka nad chorymi z nowotworem piersi powinna być prowadzona w ramach wielospecjalistycznych zespołów tzw. *breast units*, które mają pod opieką co najmniej 150 nowych pacjentek rocznie. Zanim takie jednostki powstaną leczenie raka piersi powinno odbywać się w miejscach mających do dyspozycji specjalistów z zakresu chirurgii onkologicznej, plastycznej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej, radiologii, patomorfologii, rehabilitacji, psychoonkologii oraz pielęgniarek senologicznych [PTOK 2020]

Wybór metody leczenia miejscowego lub systemowego, w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, powinien zostać przeprowadzony z wykorzystaniem wyników oceny klinicznej i patomorfologicznej. Należy przy tym uwzględnić m.in.:

- typ histologiczny;
- stopień złośliwości raka;
- ekspresję ER/PgR i Ki67 oraz stan HER2;
- zaawansowanie guza pierwotnego i pachowych węzłów chłonnych;
- obecność, lokalizację i objętość przerzutów w odległych narządach;
- dolegliwości związanych z chorobą;
- stany stanowiące zagrożenie życia;
- stan menopauzalny i wiek pacjentki;
- czas od pierwotnego leczenia do nawrotu i rodzaj wcześniejszego leczenia;
- stan sprawności;
- przebyte i współistniejące choroby i metody ich leczenia;
- preferencje pacjentek [PTOK 2018].

Wczesnego raka piersi leczy się z intencją wyleczenia [Gerber 2010], a wybór opcji terapeutycznych różni się w zależności od ryzyka nawrotu, mogąc stanowić kombinację leczenia chirurgicznego, radioterapii, adjuwantowej lub neoadjuwantowej chemioterapii czy hormonoterapii [PTOK 2020].

Wyróżnia się następujące metody leczenia wczesnego raka piersi HR+, HER2- [Krzakowski 2020]:

- leczenie operacyjne:
 - mastektomia:
 - najczęściej wykonuje się zabieg operacyjny polegający na amputacji piersi wraz z węzłami chłonnymi pachy, bez usuwania mięśnia piersiowego większego i mniejszego (radykalna mastektomia sposobem Maddena);
 - często wykonywana jest również mastektomia prosta, która polega na usunięciu samego gruczołu (bez usuwania węzłów chłonnych dołu pachowego) wraz z jednoczesną biopsją węzła wartowniczego;

- mastektomia z oszczędzeniem skóry (ang. *skin-sparing mastectomy*; SSM) lub mastektomia z oszczędzeniem skóry i brodawki sutkowej (ang. *nipple-sparing mastectomy*, NSM), polega na resekcji gruczołu piersiowego z jednoczesną rekonstrukcją kształtu piersi z zastosowaniem ekspandera lub implantu;
 - u chorych z bardzo dużymi guzami i szerokim naciekaniami mięśnia piersiowego większego (po wcześniejszym leczeniu systemowym) można wykonać radykalną mastektomię sposobem Maddena lub Halsteda, która polega na usunięciu całego sutka z mięśniami piersiowymi i tkanką dołu pachowego z węzłami chłonnymi;
 - ogółem zabiegi radykalne wykonuje się w pierwszym etapie leczenia u chorych w stopniu zaawansowania I i II, natomiast w przypadku pacjentów w III stopniu zaawansowania po skutecznej terapii systemowej.
- operacja oszczędzająca (ang. *breast conserving treatment*, BCT) – polega na wycięciu guza w granicach tkanek zdrowych i biopsji węzła chłonnego wartowniczego lub usunięcia węzłów chłonnych dołu pachowego; zaleca się, aby wszystkie zabiegi BCT były uzupełnione pooperacyjną radioterapią piersi. BCT należy zaproponować chorej w stadium zaawansowania choroby 0, I i II, pod warunkiem, że rozmiar guza w badaniu mammograficznym nie przekracza 3-5 cm (uwzględniając również stosunek wymiarów guza i sutka). Innymi warunkami dla BCT jest również możliwość przeprowadzenia zabiegu wycięcia guza z szerokim marginesem zdrowych tkanek, zakładany dobry efekt estetyczny, brak przeciwwskazań takich jak rak wielośrodkowy, rozległa wznowa po uprzednim leczeniu oszczędzającym, wcześniejsze napromienianie obejmujące sutek). W przypadku niektórych pacjentek wymagane może być również poszerzenie zakresu wycięcia guza, jeśli w brzegach preparatu zaobserwowano ogniska raka przewodowego przedinwazyjnego czy też raka naciekającego. Do zabiegu BCT kwalifikują się również pacjentki, u których zmniejszenie guza uzyskano poprzez indukcyjne leczenie systemowe.
- radioterapia – stosowana w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym u pacjentów z zaawansowanym stadium nowotworu, u których nie ma pewności, czy w wyniku operacji usunięto cały nowotwór; stosowana jest również we wczesnej fazie nowotworu, po zabiegu BCT; wskazaniem do radioterapii uzupełniającej są przerzuty w ≥ 4 węzłach chłonnych, średnica usuniętego guza > 5 cm, obecność komórek nowotworowych w linii cięcia. Z radioterapii można zrezygnować w przypadku starszych chorych po operacji z zachowaniem piersi oraz w przypadku wysokozróżnicowanego raka przewodowego;
 - leczenie systemowe:
 - uzupełniające leczenie systemowe – stosowane w celu zniszczenia mikroprzerzutów, mogących występować już we wstępnych fazach rozwoju nowotworu; w celu zwiększenia odsetka pacjentów kwalifikujących się do BCT stosuje się również coraz więcej terapii przedoperacyjnych,

- chemioterapia – aktualnie odgrywa mniejszą rolę ze względu na rosnącą rolę leczenia hormonalnego; wśród wskazań do chemioterapii uzupełniającej wymienia się czynniki zwiększonego ryzyka nawrotu: wysoki stopień złośliwości histologicznej, wysoka aktywność proliferacyjna białka Ki67, mniejsza ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych, przerzuty w ≥ 4 węzłach chłonnych pachowych, naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych, średnica guza > 5 cm, w przypadku pacjentów z hormonozależnym rakiem piersi w przypadku których nie można jednoznacznie ustalić dodatkowych wskazań do zastosowania lub odstąpienia od chemioterapii, można uwzględnić tzw. podpisy genowe (np. Mammaprint lub OncotypeDX). Zaleca się rozpoczęcie chemioterapii nie później niż po 6 tyg. od radykalnego leczenia miejscowego, najczęściej 4-6 cykli trwających 21 dni. Istnieje możliwość wyboru kilku schematów chemioterapii uzupełniającej, przy czym za podstawowy lek uznaje się doksorubicynę.
- hormonoterapia – stosowana jest u chorych wykazujących ekspresję receptorów estrogenowych lub progestagenowych w komórkach raka. Nie należy stosować hormonoterapii uzupełniającej jednocześnie z chemioterapią. Wybór leczenia w ramach pooperacyjnej hormonoterapii zależy głównie od stanu menopauzalnego chorej (przed menopauzą stosuje się głównie tamoksyfen z supresją lub bez supresji czynności jajników za pomocą analogów gonadoliberyny, po menopauzie tamoksyfen lub inhibitory aromatazy w monoterapii lub sekwencji z tamoksyfenem). Czas stosowania hormonoterapii uzupełniającej wynosi zwykle 5 lat, w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu należy rozważyć wydłużenie terapii do 10 lat.
- rehabilitacja – stanowi integralną część leczenia chorych na raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym w celu uniknięcia obrzęku limfatycznego występującego u około 25% pacjentek; w ramach rehabilitacji wykonywane są również zabiegi odtwórcze piersi z zastosowaniem ekspandera, endoprotez lub tkanek własnych [Krzakowski 2020].

Okłooperacyjne leczenie systemowe

Leczenie systemowe w połączeniu z interwencją chirurgiczną można zastosować zarówno przed jak i po operacji, ze względu na ich podobną skuteczność. Przedoperacyjne leczenie systemowe obejmuje chemio- i hormonoterapię, a także leki ukierunkowane molekularnie. Rodzaj zastosowanego leczenia zależy od rodzaju histopatologicznego guza, oznaczenia ekspresji receptorów: hormonalnych, HER2 i Ki67 oraz stopnia zaawansowania i złośliwości histopatologicznej nowotworu. Zasady doboru terapii systemowej w okłooperacyjnym leczeniu systemowym przedstawiono w Tab. 7. [PTOK 2020]

Tab. 7. Zasady wyboru okołoperacyjnego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka.

Podtyp raka piersi	Leczenie	Uwagi
Luminalny A	hormonoterapia	Chemioterapia w przypadku zajęcia > 4 węzłów chłonnych lub innych czynników ryzyka.
Luminalny B, HER2-	hormonoterapia + chemioterapia (większość chorych)	Zastosowanie chemioterapii i jej rodzaj w zależności od nasilenia ekspresji receptorów hormonalnych, stopnia ryzyka i preferencji chorych.
ER+	hormonoterapia	Brak uwag.

ER – receptor estrogenowy (ang. *estrogen receptor*); HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*)

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2020]

W hormonoterapii uzupełniającej (u pacjentów z ekspresją ER w więcej niż 1% komórek) stosuje się tamoksyfen, anastrozol, letrozol, eksemestan oraz substancje hamujące hormonalną czynność jajników – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę, goserelinę, leuprorelinę i tryptorelinę, w szczególnych przypadkach przeprowadza się obustronne usunięcie przydatków [PTOK 2020].

U pacjentek przed menopauzą podstawowym lekiem jest tamoksyfen w dawce 20 mg na dzień przez okres 5 lat. Dłuższe stosowanie może być wskazane u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych i pozwala na wydłużenie czasu do nawrotu choroby. Jednocześnie należy pamiętać, że długotrwałe przyjmowanie tamoksyfenu wiąże się z ryzykiem raka endometrium jak również powikłań zakrzepowo-zatorowych. Stosowanie inhibitorów aromatazy przed menopauzą wymaga jednoczesnej supresji jajników. Połączenie analogu gonadoliberyny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) z tamoksyfenem lub eksemestaniem u pacjentów z HR-dodatnim rakiem piersi wydłuża czas do nawrotu choroby u pacjentów poniżej 35. r. ż., lub u których wcześniejsza uzupełniająca chemioterapia nie przyczyniła się do wystąpienia menopauzy. Skuteczność przedoperacyjnej hormonoterapii przed menopauzą nie została nadal ustalona [PTOK 2020].

W przypadku pacjentek przed menopauzą i z przeciwwskazaniem do stosowania tamoksyfenu zalecane jest stosowanie inhibitorów aromatazy wraz z analogami GnRH. Jeśli występuje nietolerancja zarówno tamoksyfenu jak i inhibitorów aromatazy do 5 lat terapii leczenie można kontynuować wyłącznie poprzez stosowanie analogów GnRH [PTOK 2020].

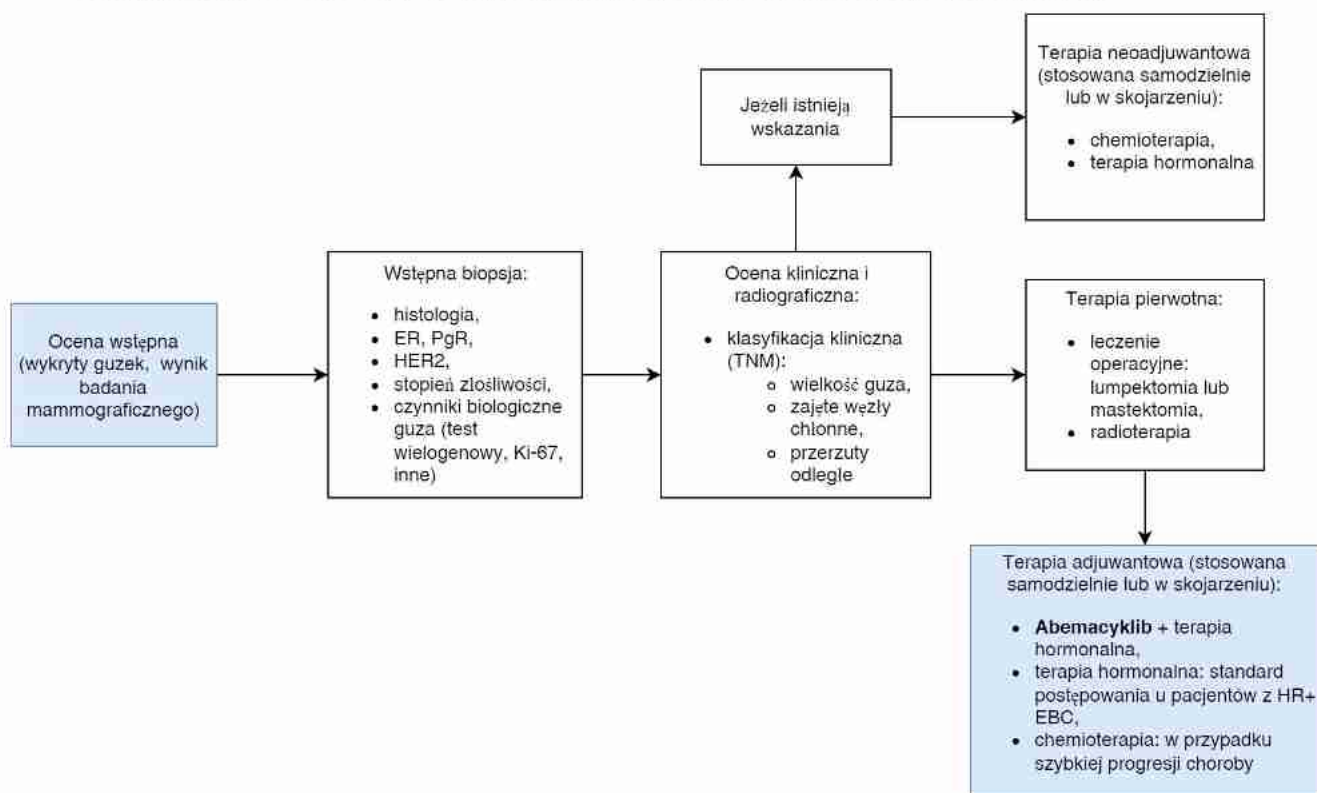
Pacjentki po menopauzie, przed operacją, z rakiem luminalnym A lub HER2-ujemnym rakiem luminalnym B (ER-dodatnim, HER2-ujemnym) powinny stosować hormonoterapię, przy czym inhibitory aromatazy wykazują się większą skutecznością w porównaniu do tamoksyfenu. U tej grupy pacjentek, hormonoterapię przed operacją stosuje się przez okres około 4-8 miesięcy lub otrzymania maksymalnej odpowiedzi oraz przez 5-10 lat po zabiegu chirurgicznym. Jeśli pacjentka przed operacją nie odpowiedziała na leczenie hormonoterapią, można zastosować chemioterapię. Stosowanie inhibitorów aromatazy wiąże się z nieznacznie mniejszym ryzykiem nawrotu choroby oraz zgonu w porównaniu do tamoksyfenu, dlatego jest to szczególnie zalecane pacjentkom po menopauzie z podwyższonym ryzykiem nawrotu raka. Inhibitory aromatazy oraz tamoksyfen można stosować sekwencyjnie np. 2-3 lata tamoksyfen + 2-3 lata inhibitory aromatazy. Leczenie

inhibitorami aromatazy po 5 latach stosowania tamoksyfenu jak i stosowanie letrozolu powyżej 5 lat leczenia sekwencyjnego zmniejsza ryzyko nawrotu choroby, ale nie zmienia czasu przeżycia całkowitego [PTOK 2020].

W przypadku mężczyzn (ok. 1% ogólnych zachorowań na raka piersi) większość raków piersi wykazuje ekspresję receptorów HR. Standardem postępowania po operacji jest stosowanie tamoksyfenu przez okres 5-10 lat. Podobnie jak w przypadku kobiet, u mężczyzn z przeciwwskazaniami do leczenia tamoksyfenem stosuje się inhibitory aromatazy w połączeniu z analogami GnRH. Pozostałe zasady leczenia są analogiczne jak w przypadku kobiet [PTOK 2020].

W adjuwantowym leczeniu chorych na wczesnego raka piersi HR+, HER2-, szczególnie u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, u których istnieje obecnie niezaspokojona potrzeba medyczna, nową preferowaną opcją leczenia jest abemacyklib jako uzupełnienie hormonoterapii, które wykazało wpływ na znaczną redukcję ryzyka nawrotu choroby.

Rys. 3. Pozycja abemacyklibu w leczeniu HR+, HER2- EBC. EBC – wczesny rak piersi; ER – receptory estrogenowe; HR+ – receptor hormonalny; Ki67 – marker komórkowej proliferacji; PgR – receptory progesteronowe; TNM – klasyfikacja do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu;



Chemioterapia

Chemioterapia okołoperacyjna stosowana jest standardowo wśród pacjentów z rakiem trójujemnym oraz cechą HER2-dodatnią, obejmuje również niewielką grupę pacjentów z rakiem HR-dodatnim, HER2-ujemnym. Terapia trwa zwykle 3-6 miesięcy, a intensywność leczenia należy dostosować do oszacowanego ryzyka nawrotu choroby [PTOK 2020].

W rakach z cechą HR-ujemną i raku luminalnym B z grupy wysokiego ryzyka, można uzyskać wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*) poprzez

skrócenie przerw pomiędzy cyklami chemioterapii, z 3 do 2 tygodni, w skojarzeniu z czynnikami pobudzającymi wzrost kolonii granulocytarnych [PTOK 2020].

HR-dodatni zaawansowany rak piersi

Podstawowym sposobem leczenia HR-dodatniego zaawansowanego raka piersi jest hormonoterapia. Kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna (analogami GnRH) u pacjentek przed menopauzą powoduje zahamowanie działania estrogenu, co pozwala na zastosowanie leków hormonalnych stosowanych u kobiet po menopauzie. W leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi stosuje się tamoksyfen, inhibitory aromatazy i fulwestrant, w przypadku kobiet przed menopauzą dodatkowo wymagana jest supresja jajników. W kolejnych liniach stosowany jest octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny. Wybór hormonoterapii uzależniony jest od stanu klinicznego pacjentki oraz ewentualnych przeciwwskazań do stosowania [PTOK 2020].

Czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) wśród pacjentek otrzymujących w pierwszej linii leczenia inhibitory aromatazy jest nieco dłuższy w porównaniu do pacjentek stosujących tamoksyfen, zaś zastosowanie fulwestrantu pozwala uzyskać dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w porównaniu do letrozolu [PTOK 2020].

Znaczące wydłużenie PFS w populacji pacjentek leczonych w pierwszej i drugiej linii można uzyskać przez dodanie do inhibitorów aromatazy lub fulwestrantu jednego z inhibitorów cyklinozależnych kinaz 4 i 6 (ang. *cyclin-dependent kinase*, CDK 4 i 6) (**abemacyklibu**, **palbocyklibu** czy **rybocyklibu**). Pacjentkom, u których doszło do progresji w trakcie leczenia niesteroidowymi inhibitorami aromatazy można zaproponować eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem, co pozwala uzyskać lepsze wyniki w zakresie PFS w porównaniu do monoterapii eksemestaniem, jednakże wiąże się to ze zwiększoną toksycznością terapii i bez znaczącego wpływu na OS. W przypadku chorych z mutacją *PIK3CA*, z progresją choroby po wcześniejszym stosowaniu inhibitorów aromatazy można zastosować połączenie fulwestrantu z alpelisibem (lek nierefundowany) [PTOK 2020].

W Tab. 8. przedstawiono leki hormonalne wraz z informacją na temat ich dawkowania, rytmu i drogi podania.

Tab. 8. Leki stosowane w hormonoterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi.

Nazwa leku	Dawkowanie i droga podania	Rytm podawania
tamoksyfen	20 mg, doustnie	codziennie
anastrozol [†]	1 mg, doustnie	codziennie
letrozol [#]	2,5 mg doustnie	codziennie
eksemestan [§]	25 mg, doustnie	codziennie
goserelina	3,6 mg, podskórnie	co 28 dni
fulwestrant [†]	500 mg, domięśniowo	w 1., 14. i 28. dniu, a następnie co 28 dni
octan megestrolu	160 mg, doustnie	codziennie

Leczenie skojarzone [†]
palbocyklib 125 mg/dobę 1.-21. dzień cyklu co 28 dni doustnie z letrozolem, anastrozolem lub fulwestrantem (dawkowanie jak wskazano powyżej)
rybocyklib 600 mg/dobę 1.-21. dzień cyklu co 28 dni z letrozolem, anastrozolem lub fulwestrantem (dawkowanie jak wskazano powyżej)
abemacyklib 2 ×150 mg/dobę doustnie z letrozolem anastrozolem lub fulwestrantem (dawkowanie jak wskazano powyżej)
eksemestan 25 mg i ewerolimus 10 mg codziennie doustnie ^{†‡}
alpelisib 300 mg/dobę doustnie z fulwestrantem (dawkowanie jak wskazano powyżej) (u chorych z mutacją <i>PIK3CA</i>)

* U chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z trastuzumabem.

† U chorych przed menopauzą z analogiem GnRH (goserelina 3,6 mg co 28 dni).

U chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z lapatynibem.

§ U chorych z opornością na niesteroidowy inhibitor aromatazy (nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia uzupełniającego leczenia oraz progresja choroby w czasie do jednego miesiąca po zakończeniu paliatywnego leczenia).

‡ Należy sprawdzić aktualne zasady refundacji leków w Polsce.

HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*)

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2020]

Rak piersi oporny na hormonoterapię

Wyróżnia się pierwotną i wtórną oporność na hormonoterapię, oporność pierwotna dotyczy pacjentów z nawrotem choroby w ciągu pierwszych 2 lat hormonoterapii pooperacyjnej, a w zaawansowanym raku progresję podczas pierwszych 6 miesięcy hormonoterapii pierwszorazowej. Oporność wtórna dotyczy pacjentów z nawrotem raka po ponad 2 latach hormonoterapii pooperacyjnej lub po upływie 12 miesięcy od jej zakończenia, a w zaawansowanym raku piersi progresję później niż w ciągu pierwszych 6 miesięcy hormonoterapii [PTOK 2020].

Wskazanie optymalnego schematu chemioterapii w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem piersi nie jest możliwe. Wybór pomiędzy chemioterapią wielolekową a jednolekową powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej – w przypadku konieczności uzyskania szybkiej remisji (z uwagi na objętość przerzutów lub gwałtowną progresję) zalecane jest zastosowanie wielolekowej chemioterapii. U pozostałych chorych preferowane jest sekwencyjne stosowanie kolejnych leków, co wynika z lepszej tolerancji takiego leczenia przez chorego. W zaawansowanym raku piersi z przerzutami najczęściej stosuje się schematy zawierające taksoidy (paklitaksel, docetaksel), antracykliny, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę (obecnie nierefundowana w Polsce), pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat [PTOK 2020].

W Tab. 9. przedstawiono aktualne schematy chemioterapii stosowane w leczeniu zaawansowanego raka piersi [PTOK 2020].

Tab. 9. Schematy stosowane w leczeniu HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi.

Nazwa schematu	Schemat leczenia i dawkowanie	Liczba cykli, rytm
Schematy wielolekowe		
AC	DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
EC	EPI 75-90 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
FAC	FU 500 mg/m ² p.o. dzień 1. DOX 50 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
FEC	FU 500 mg/m ² i.v. dzień 1. EPI 75-100 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
CMF	CTX 100 mg/m ² p.o. dzień 1.-14. MTX 40 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8. FU 600 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8.	co 28 dni
NA	VRB 25 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8. DOX 50 mg/m ² i.v. dzień 1. lub DOX 25-30 mg/m ² dzień 1. i 8.	co 21 dni
MC [†]	Liposomalna DOX 60-75 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
NK	VRB 80 mg p.o. dzień 1. i 8. (w 1. cyklu 60 mg/m ² p.o.) KAP 1000 mg/m ² 2 × dziennie, dzień 1.-14.	co 21 dni
DXL/KAP	DXL: 75 mg/m ² i.v. dzień 1. KAP: 950 mg/m ² p.o. 2 × dziennie, dni 1.-14.	co 21 dni
Nab-PXL/ATEZO* (w TNBC z ekspresją PDL1 [#])	NAB-PXL: 100 mg/m ² i.v. dni 1., 8. i 15. ATEZO: 840 mg i.v. dni 1. i 15.	co 28 dni
Monoterapia		
DOX	DOX 20 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 7 dni
	lub DOX 60-75 mg/m ² i.v.	co 21 dni
	lub pegylowana DOX liposomalna 50 mg/m ² i.v.	co 28 dni
EPI	EPI 60-90 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
	EPI 30 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 7 dni
PXL	PXL 80 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 7 dni
DXL	DXL 60-100 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
KAP	KAP 850-1250 mg/m ² p.o. 2 x dziennie dzień 1.-14.	co 21 dni
GCB	GCB 800-1200 mg/m ² i.v. dzień 1., 8., i 15.	co 28 dni
VRB	VRB 25 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 7 dni
	lub VRB 60-80 mg/m ² p.o. dzień 1.	

Nazwa schematu	Schemat leczenia i dawkowanie	Liczba cykli, rytm
Erybulina	Erybulina 1,4 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8.	co 21 dni
Pozostałe leki		
CBDCA	AUC 6 i.v. dzień 1.	co 21-28 dni
	lub AUC 2 i.v. dzień 1.	co 7 dni
Nab-PXL*	Nab-PXL 100-125 mg/m ² i.v. dzień 1., 8. i 15.	co 28 dni
Cisplatyna	Cisplatyna 75 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
	lub Cisplatyna 25 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 7 dni
Sacituzumab govitecan-hziy (w TNBC)	10 mg/kg i.v. dni 1. i 8.	co 21 dni
Schematy metronomiczne		
CTX	CTX 50 mg p.o. dziennie	leczenie bez przerw
CTX + MTX	CTX 50 mg p.o. dziennie MTX 5 mg 2 × w tygodniu	leczenie bez przerw
KAP	KAP 3 × 500 mg/d. p.o. 3 × dziennie po posiłku	leczenie bez przerw
VRB	50 mg p.o.	poniedziałek, środa, piątek
	30 mg p.o. (u chorych w podeszłym wieku)	co 2. dzień
VK	VRB 40 mg p.o. (poniedziałek, środa, piątek) KAP 500 mg p.o. 3 × dziennie po posiłku	VRB – poniedziałek, środa, piątek KAP – leczenie bez przerw
VEK	VRB 40 mg p.o. CTX 50 mg/d. p.o. KAP 500 mg p.o. 3 × dziennie po posiłku	VRB – poniedziałek, środa, piątek CTX, KAP – leczenie bez przerw

[‡]Leczenie z udziałem liposomalnych antracyklin należy rozważyć u chorych z kardiologicznymi obciążeniami.

* Należy sprawdzić aktualne zasady refundacji leków w Polsce.

Ocena ekspresji PD-L1 na komórkach układu immunologicznego w mikrośrodowisku guza; test VENTANA SP142 IHC ≥ 1% punkt odcięcia.

ATEZO – atezolizumab; AUC – karboplatyna; CBDCA – karboplatyna; CTX – cyklofosfamid; DOX – dokсорubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; GCB – gemcytabina; i.v. - podanie dożylne (łac. *intra vene/intravenosus*); KAP – kapecytabina; MTX – metotreksat; Nab-PXL – paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą; p.o. - podanie doustne (łac. *per os*); PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2020]

2.7 Inhibitory CDK 4 i 6

Pomimo istniejących metod leczenia, u niektórych chorych na HR+, HER2- wczesnego raka piersi występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby, co wskazuje na potrzebę zastosowania dodatkowych metod leczenia [Pan 2017], u 20-30% pacjentek z wczesnym rakiem piersi dochodzi do nawrotu choroby, a 12-14% kobiet z ER+ wczesnym rakiem piersi umiera w ciągu 10 lat [EBCTCG 2005, EBCTCG 2015]. Pierwotna oporność na hormonoterapię we wczesnym raku piersi może się rozwinąć w ciągu pierwszych 2 lat leczenia adjuwantowego, co może

prowadzić do nawrotów miejscowych i regionalnych (w piersi i pachach) lub nawrotów odległych [Cardoso 2020, Johnston 2020, Richman 2019]. Wskazuje to na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, dlatego też kluczowa jest optymalizacja strategii adjuwantowego leczenia w tej szczególnie narażonej grupie pacjentów, aby zapobiec wczesnemu nawrotowi choroby i rozwojowi przerzutów.

Głównymi regulatorami podziałów komórkowych są geny warunkujące cykl podziału komórek (ang. *cell division cycle*, CDC), zaś za sterowanie cyklem życiowym komórek odpowiadają złożone współdziałania między cyklinami i kinazami zależnymi od cyklin (ang. *cyclin-dependent kinase*, CDK). W nowotworach złośliwych typowe są zmiany w cyklu komórkowym, gdzie dochodzi do zmian dotyczących białek regulatorowych w tym cyklin, produktu genu RB (ang. *retinoblastoma protein*) oraz zaburzeń regulacji osi cyklina D1:CDK 4 i 6. Cyklina D wraz z CDK 4 i 6 odpowiadają za przechodzenie z fazy G1 do fazy S w cyklu komórkowym, a hamowanie działania kinaz CDK 4 i 6 jest ważnym celem terapeutycznym nowych leków [Dubiański 2016]. Leki z grupy inhibitorów CDK 4 i 6 hamują fosforylację białka RB które jest odpowiedzialne za regulację cyklu komórkowego, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego. Wyniki badań przedklinicznych wykazały, że krótkotrwała inhibicja kinaz CDK 4 i 6 skutkuje chwilowym zatrzymaniem cyklu komórkowego w fazie G1, natomiast długotrwała inhibicja CDK 4 i 6 prowadzi do apoptozy lub starzenia się komórki nowotworowej [Dębska-Szmich 2017].

W przypadku guzów ER-dodatnich ma miejsce amplifikacja genu CDK 4 i 6, w związku z tym hamowanie działania tych kinaz jest jednym ze sposobów na zmniejszenie proliferacji komórek nowotworowych, a mechanizm terapii hormonalnej często polega na osłabieniu aktywności kinaz CDK 4 i CDK 6 [Dubiański 2016]. Estrogeny jako substancje pobudzające wzrost i namnażanie komórek napędzają mechanizm zależny od cykliny D, kinaz cyklinozależnych i białka RB. Długotrwale zwiększona aktywność cykliny D1 i fosforylacja białka RB uznawana jest za prawdopodobną przyczynę powstawania hormonooporności. Inhibitory CDK 4 i 6 hamują fosforylację białka RB, dzięki czemu wykazują skuteczność w niwelowaniu hormonooporności [Dębska-Szmich 2017].

Dane przedkliniczne wykazały działanie inhibitorów CDK 4 i 6 w komórkach raka piersi ER+, w tym tych z nabytą opornością na estrogen [Murphy 2016], a ostatnie wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność abemacyklibu w zapobieganiu wczesnym nawrotom w leczeniu uzupełniającym, a tym samym przewyciężaniu pierwotnej oporności hormonalnej u pacjentów wysokiego ryzyka z HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi [Johnston 2020].

Wspomniane inhibitory CDK 4 i 6 są dobrze tolerowane przez pacjentów, a występujące działania niepożądane można kontrolować przez monitorowanie terapii oraz modyfikację dawki [Dębska-Szmich 2017]. Abemacyklib wykazuje znacznie większą aktywność wobec kinazy CDK4 niż wobec kinazy CDK6, przez co jego profil bezpieczeństwa różni się od palbocyklibu oraz rybocyklibu, w przypadku abemacyklibu obserwuje się mniejszy odsetek neutropenii. Dwa badania kliniczne III fazy: MONARCH-2 (w skojarzeniu z fulwestrantem) i MONARCH-3 (w skojarzeniu z letrozolem lub anastrozolem) potwierdziły skuteczność abemacyklibu w leczeniu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi [Jagiello-Gruszfeld 2021].

Inhibitory CDK 4 i 6 przyczyniają się do postępu medycyny w leczeniu najbardziej rozpowszechnionego podtypu raka piersi. Istotną cechą jest również zapobieganie hormonooporności [Dębska-Szmich 2017].

3 Wytyczne praktyki klinicznej

Poniżej przedstawiono najbardziej aktualne, globalne i powszechnie uznane wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nowotworu złośliwego piersi. W toku przeprowadzenia analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego:

- wytyczne krajowe:
 - Rak piersi. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego pod redakcją Jacka Jassemę i Maciej Krzakowskiego (PTOK 2020);
 - Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi (Obw. MZ 2018);
- wytyczne zagraniczne:
 - *American Society of Clinical Oncology*, Stany Zjednoczone (ASCO 2021);
 - *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie*, Niemcy (AGO 2023);
 - *European Society of Medical Oncology - Magnitude of Clinical Benefits Scale*, Europa (ESMO-MCBS 2023);
 - *European Society of Medical Oncology*, Europa (ESMO 2024);
 - *National Comprehensive Cancer Network*, Stany Zjednoczone (NCCN 2024);
 - *National Institute for Health and Care Excellence*, Wielka Brytania (NICE 2022)
 - *Spanish Society of Medical Oncology Spanish Group for Breast Cancer Research Spanish group of study, treatment and other experimental strategies in solid tumors*, Hiszpania (SEOM-GEICAM-SOLTI 2022);
 - *St.Gallen International Consensus Guidelines (Konsensus St. Gallen 2023)*.

Treść wyżej wymienionych wytycznych, ze szczególnym uwzględnieniem farmakoterapii, w wersji skróconej (w tłumaczeniu na język polski) przedstawiono w Tab. 10. Dla części wytycznych zamieszczono informację na temat siły zaleceń (opis jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji przedstawiono w rozdz. 11.).

Dwuletnia adjuwantowa terapia abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu to uznany międzynarodowo standard opieki, który uzyskał kategorię 1 według rekomendacji NCCN 2024 oraz ocenę A (znaczną korzyść kliniczną) zgodnie z opinią ESMO-MCBS 2023. Ponadto, terapia została zalecona w wytycznych ESMO 2024, AGO 2023, Konsensus St. Gallen 2023, NICE 2022, SEOM-GEICAM-SOLTI 2022 oraz ASCO 2021.

Odnalezione polskie wytyczne pochodzą z czasu sprzed rejestracji wnioskowanego wskazania dla abemacyklibu (PTOK 2020 oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi z 2018 r.) i zalecają w leczeniu adjuwantowym pacjentów z HR+, HER2- rakiem piersi hormonoterapię tamoksyfenem lub inhibitorami aromatazy.

Według wytycznych zagranicznych (ESMO 2024, NCCN 2024, AGO 2023, Konsensus St. Gallen 2023) wśród terapii adjuwantowych dla pacjentów z HR+, HER2- rakiem piersi rekomendowane jest leczenie tamoksyfenem lub inhibitorami aromatazy.

W przypadku pacjentów z mutacją germinálną *BRCA1/2* zalecana jest roczna terapia olaparybem.

Należy podkreślić, że polskie środowisko ekspertów zajmujących się leczeniem raka piersi wskazuje, że rejestracja abemacyklibu we wczesnym raku piersi stanowi dużą szansę dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi i wysokim ryzykiem nawrotu:

- *Pozytywna decyzja w sprawie stosowania abemacyklibu i tamoksyfenu lub inhibitora aromatazy podczas uzupełniającego leczenia pooperacyjnego chorych na hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi ma bardzo istotne znaczenie, ponieważ dotyczy chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby. Decyzja jest oparta na wynikach prawidłowo zaplanowanego i przeprowadzonego badania III fazy, które wykazało zmniejszenie ryzyka nawrotu przy jednoczesnej zadowalającej tolerancji leczenia. Mediana czasu przeżycia wolnego od inwazyjnej choroby u chorych otrzymujących abamacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią została znamienne poprawiona - zmniejszenie ryzyka nawrotu wyniosło około 30%, a korzyści utrzymują się podczas dłuższej obserwacji. Abemacyklib jest pierwszym inhibitorem CDK4/6, który okazał się skuteczny w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym u chorych na hormonozależnego raka piersi” - prof. Maciej Krzakowski, krajowy konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej⁴*
- *„Abemacyklib zwiększa szansę na dłuższe przeżycie bez nawrotu choroby. Dlatego uważamy, że jest to bardzo wartościowa opcja.” - prof. Barbara Radecka, Opolskie Centrum Onkologii⁵*
- *„Pojawia się też nowa opcja dla tych pacjentek, a mianowicie lek z grupy inhibitorów CDK4/6, który także przynosi korzyść w przypadku raka wczesnego. (...) To są leki, które bardzo znacząco obniżają ryzyko nawrotu. W odniesieniu do niektórych leków to obniżenie w wartościach względnych wynosi 20 a nawet 30 procent. W onkologii uważamy, że to jest dobry wynik.”- prof. Barbara Radecka, Opolskie Centrum Onkologii⁶*
- *„Jest to na pewno duży krok do przodu, dający tym chorym dodatkowe szanse na wyleczenie” - dr Elżbieta Senkus-Konefka, GUM⁷*
- *„To jest nowy trend, nowe metody leczenia - inhibitory CDK4/6, które również wchodzi do leczenia wczesnego raka piersi. Są już dane medyczne mówiące jasno o tym, że zmniejszamy ryzyko nawrotu choroby jeżeli zmniejszamy ryzyko choroby, jeżeli dodatkowo poza chemioterapią i hormonoterapią dołączymy jeszcze inhibitory CDK4/6 do leczenia pacjentek z dużym ryzykiem nawrotu choroby właśnie z wczesnym rakiem piersi. Czyli, jest to grupa chorych, która ma największe ryzyko*

⁴ [Nowa opcja terapeutyczna dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi :: MedExpress.pl](https://www.medexpress.pl)

⁵ [Medyczna Racja StanuAktualne wyzwania w leczeniu nowotworów kobiecych :: MedExpress.pl](https://www.medexpress.pl)

⁶ [Wczesny rak piersi:Nowoczesne terapie znacząco obniżają ryzyko nawrotu :: MedExpress.pl](https://www.medexpress.pl)

⁷ [Nowa szansa dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi :: MedExpress.pl](https://www.medexpress.pl)

nawrotu. I dla tych pań ta metoda wydaje się bardzo obiecująca.”- dr Katarzyna Pogoda, Narodowy Instytut Onkologii⁸

Ponadto, abemacyklib w leczeniu wczesnego raka piersi znalazł się na 9. pozycji listy TOP TEN ONKO 2024, czyli zestawienia dziesięciu leków - zdaniem onkologów - najbardziej potrzebnych w leczeniu nowotworów litych, jeszcze nieobjętych refundacją w Polsce⁹.

⁸ [Nowa szansa dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi :: MedExpress.pl](https://medexpress.pl)

⁹ [TOP TEN ONKO 2024, czyli 10 najbardziej potrzebnych nowych leków w onkologii - Puls Medycyny - pulsmedycyny.pl](https://pulsmedycyny.pl)

Tab. 10. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z rakiem piersi.

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
Wytyczne polskie	
PTOK 2020	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0) <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku raka HR-dodatniego należy zastosować hormonoterapię pooperacyjną: tamoksyfen u chorych przed menopauzą, tamoksyfen lub IA u chorych po menopauzie (I, A). 2. Leczenie chorych w stopniach I i II <ul style="list-style-type: none"> • W rakach o fenotypie HR-dodatnim/HER2-ujemnym leczeniem uzupełniającym z wyboru jest hormonoterapia (I, A), a wskazania do zastosowania dodatkowo chemioterapii określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (II, B). • Podstawowym lekiem hormonalnym u chorych przed menopauzą jest tamoksyfen przyjmowany przez 5-10 lat (I, A). • U chorych, u których w trakcie leczenia tamoksyfenem doszło do potwierdzonej biochemicznie menopauzy, można kontynuować hormonoterapię z zastosowaniem IA (I, B). • U chorych po menopauzie z rozpoznaniem luminalnego A lub luminalnego B HER2- raka piersi leczeniem z wyboru jest hormonoterapia (I, A). • W hormonoterapii pooperacyjnej chorych po menopauzie stosuje się tamoksyfen przez 5-10 lat, IA lub sekwencję tych leków (I, A). • Z wyjątkiem chorych o niskim ryzyku nawrotu hormonoterapia pooperacyjna powinna przynajmniej w części zawierać IA (II, B). • W hormonoterapii pooperacyjnej IA można stosować od początku oraz po 2-3 lub 5 latach leczenia tamoksyfenem (I, A). 2.1. Rak piersi ER i/lub PgR-dodatni, HER2-ujemny <ul style="list-style-type: none"> • U chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej hormonoterapii tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii można zastosować fulwestrant (I, B) lub IA (II, B) w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4 i 6 (I, A). • U chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK 4 i 6 (I, B), tamoksyfen (III, C), eksemestan w połączeniu z ewerolimusem (I, B) lub (u chorych z mutacją PIK3CA) – alpelisib z fulwestrantem (I, B).
Obw. MZ 2018	<ol style="list-style-type: none"> 1. Okłooperacyjne leczenie systemowe <ul style="list-style-type: none"> • W rakach o fenotypie ER+/HER2- uzupełniającym leczeniem z wyboru jest HT (I, A), a wskazania do zastosowania dodatkowo CHT określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (II, B). 2. Hormonoterapia przed menopauzą

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Podstawowym lekiem hormonalnym u chorych przed menopauzą jest tamoksyfen w dawce 20 mg/d, stosowany przez 5-10 lat (I, A). • U chorych, u których doszło do wystąpienia potwierdzonej biochemicznie menopauzy w trakcie leczenia tamoksyfenem, można zastosować leczenie IA (I, B). • Przedłużenie stosowania HT >5 lat można rozważyć u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych (II, B). <p>3. Hormonoterapia po menopauzie</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych po menopauzie z rozpoznaniem raka luminalnego A lub zrazikowego raka piersi (ER+ HER2-) przedoperacyjnym leczeniem z wyboru jest HT z zastosowaniem IA (I, A). • W uzupełniającej HT chorych po menopauzie stosuje się tamoksyfen (przez 5-10 lat), IA lub sekwencję tych leków (I, A). • IA mogą być stosowane od początku oraz po 2-3 lub 5 latach leczenia tamoksyfenem (I, A). •
Wytyczne zagraniczne	
ESMO 2024	<p>HR+, HER2- wczesny rak piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie raki luminalopodobne powinny być leczone z zastosowaniem hormonoterapii (siła zaleceń I, stopień A). • Większość nowotworów luminalnych typu A nie wymaga chemioterapii, z wyjątkiem pacjentów z dużym obciążeniem chorobą (siła zaleceń I, stopień A). • W przypadku niepewności, co do stosowania adiuwantowej chemioterapii (po rozważeniu wszystkich czynników klinicznych i patologicznych), w celu podjęcia decyzji można zastosować testy ekspresji genów lub ocenę odpowiedzi hormonalnej (siła zaleceń I, stopień A). • Guzy luminalne typu B HR-dodatnie, HER2-ujemne należy leczyć chemioterapią, a następnie hormonoterapią. Chemioterapię należy rozważyć w przypadkach wysokiego ryzyka klinicznego (np. zajęcie wielu węzłów chłonnych, zajęcie węzłów u pacjentek przedmenopauzalnych, guzy miejscowo zaawansowane) i przy zajętych 0-3 węzłach chłonnych z cechami wysokiego ryzyka (np. wynik testu ekspresji genów wysokiego ryzyka) (siła zaleceń I, stopień A). • Pacjentki przed menopauzą powinny otrzymywać albo sam tamoksyfen (rak luminopodobny A, stopień zaawansowania I) (siła zaleceń I, stopień A), albo w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu supresję czynności jajników w skojarzeniu z tamoksyfenem (siła zaleceń I, stopień A) lub IA (siła zaleceń I, stopień A). • Pacjentki po menopauzie powinny otrzymywać IA lub tamoksyfen, a następnie IA (siła zaleceń I, stopień A). <ul style="list-style-type: none"> ○ Tamoksyfen może być stosowany w przypadku nowotworów niższego ryzyka lub, gdy terapia IA nie jest tolerowana (siła zaleceń I, stopień A). • Bisfosfoniany (do 5 lat) są zalecane u kobiet bez czynności jajników (po menopauzie lub w trakcie supresji czynności jajników), szczególnie w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu (siła zaleceń I, stopień A) lub utraty kości spowodowanej leczeniem (siła zaleceń I, stopień A).

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Abemacyklib przez 2 lata w skojarzeniu z HT po skończeniu terapii lokoregionalnej powinien być rozważany u pacjentów w stadium III lub stadium II wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka (siła zaleceń I, stopień A; ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS): ocena A). • Wydłużenie hormonoterapii powyżej 5 lat powinno zostać rozważone w przypadku wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka (siła zaleceń I, stopień A); 7-8 lat leczenia wydaje się wystarczające u większości pacjentów wysokiego ryzyka (siła zaleceń I, stopień A). • Po skończeniu (neo)adjuwantowej i lokoregionalnej terapii, roczna terapia adjuwantowa olaparybem jest zalecana u pacjentów z germinálną mutacją <i>BRCA1/2</i> i HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi z kilkoma zajęzonymi węzłami chłonnymi po początkowej operacji chirurgicznej lub w przypadku resztkowego wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka po neoadjuwantowej chemioterapii (siła zaleceń I, stopień A; ESMO-MCBS: ocena A; ESCAT: I-A). • Hormonoterapia powinna być podawana wspólnie z adjuwantowym olaparybem u nosicieli mutacji <i>gBRCA1/2</i> (siła zaleceń I, stopień A)]. • Nie należy łączyć olaparybu i abemacyklibu ze względu na pokrywające się toksyczności, ale można rozważyć stosowanie ich kolejno, zaczynając od terapii olaparybem (siła zaleceń V, stopień A).
NCCN 2024	<p>Leczenie pooperacyjne DCIS (wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia hormonalna: <ul style="list-style-type: none"> ○ tamoksyfen^{†,o} dla chorych przed menopauzą, ○ tamoksyfen^{†,o} lub inhibitor aromatazy dla chorych po menopauzie z pewnymi korzyściami w kontekście leczenia inhibitorem aromatazy u chorych w wieku <60 lat lub z obawami o wystąpienie choroby zakrzepowo-zatorowej. <p>Systemowe leczenie uzupełniające: rak z dodatnim receptorem hormonalnym i HER2-ujemny u pacjentek po menopauzie i z guzami o wielkości pT1-3, bez przerzutów i z przerzutami do węzłów chłonnych (wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej) ^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewodowy/NST[†], zrazikowy, mieszany, drobnobrodawkowy: <ul style="list-style-type: none"> ○ guz ≤ 0,5 cm i pN0 <ul style="list-style-type: none"> ▪ rozważyć uzupełniającą terapię hormonalną (kategoria 2B) ○ nowotwór >0,5 cm lub pN1mi (przerzut do węzła chłonnego pachowego ≤2 mm) lub pN1 (1-3 węzły chłonne)^{kk} → zdecydowanie rozważyć 21-genowy test RT-PCR (kategoria 1) ^{l,y}, <ul style="list-style-type: none"> ▪ nie wykonano → Uzupełniająca terapia hormonalna^{%,kk} należy rozważyć adjuwantową terapię abemacyklibem lub rybocyklibem dla kwalifikujących się pacjentów[%] (kategoria 1) ▪ wynik punktowy nawrotu <26 → Uzupełniająca terapia hormonalna (kategoria 1) ^{%,kk}, należy rozważyć adjuwantową terapię abemacyklibem lub rybocyklibem dla kwalifikujących się pacjentów[%],

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wynik punktowy nawrotu ≥ 26 → Adiuwantowa chemioterapia, następnie terapia hormonalna (kategoria 1), należy rozważyć adiuwantową terapię abemacyklibem lub rybocyklibem dla kwalifikujących się pacjentów[%], ○ pN2/pN3 (≥ 4 przerzuty jednostronne $> 2\text{mm}$)ⁱⁱ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemioterapia uzupełniającaⁱⁱ, a następnie terapia hormonalna^{%, kk} <p>Systemowe leczenie uzupełniające: rak z dodatnim receptorem hormonalnym i HER2-ujemny u pacjentek przed menopauzą i z guzami o wielkości pT1-3, bez przerzutów do węzłów chłonnych (wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej)^{ia}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewodowy/NST[†], zrazikowy, mieszany, drobnobrodawkowy: <ul style="list-style-type: none"> ○ guz $\leq 0,5$ cm i pN0 <ul style="list-style-type: none"> ▪ rozważyć uzupełniającą terapię hormonalną (kategoria 2B) ○ nowotwór $>0,5$ cm i pN0 → zdecydowanie rozważyć 21-genowy test RT-PCR (kategoria 1)^{E, Y}, <ul style="list-style-type: none"> ▪ nie wykonano → Uzupełniająca terapia hormonalna[%], supresja lub ablacja jajników[%] lub Chemioterapia uzupełniająca, a następnie terapia hormonalna[%] (kategoria 1) ▪ wynik punktowy nawrotu ≤ 15 → Uzupełniająca terapia hormonalna[%], supresja lub ablacja jajników^{%, mm}, ▪ wynik punktowy nawrotu 16-25 → Uzupełniająca terapia hormonalna[%], supresja lub ablacja jajników^{%, mm} lub Chemioterapia uzupełniająca, a następnie terapia hormonalna^{%, mm}, supresja lub ablacja jajników ▪ wynik punktowy nawrotu ≥ 26 → Chemioterapia uzupełniająca, a następnie terapia hormonalna[%], supresja lub ablacja jajników <p>Systemowe leczenie uzupełniające: rak z dodatnim receptorem hormonalnym i HER2-ujemny u pacjentek przed menopauzą i z guzami o wielkości pT1-3, z przerzutami do węzłów chłonnych (wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej)^{ia}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewodowy/NST[†], zrazikowy, mieszany, drobnobrodawkowy: <ul style="list-style-type: none"> ○ pN1mi (przerzut do węzła chłonnego pachowego ≤ 2 mm) lub pN1 (1-3 węzły chłonne)^{kk} → Ocenić, czy kandydat do chemioterapii <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie jest kandydatem do chemioterapii → Uzupełniająca terapia hormonalna, supresja lub ablacja jajników^{%, mm, kk}, należy rozważyć leczenie adiuwantowe abemacyklibem lub rybocyklibem u kwalifikujących się pacjentów ▪ Jeśli jest kandydatem do chemioterapii, rozważyć wykonanie testu ekspresji genów w celu oceny rokowania^{mm} → Uzupełniająca terapia hormonalna, supresja lub ablacja jajników^{%, mm, kk} lub Chemioterapia uzupełniająca, a następnie terapia hormonalna, supresja lub ablacja jajników^{%, mm, kk} ○ pN2/pN3 (≥ 4 przerzuty jednostronne $> 2\text{mm}$)^{ii, kk}

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemioterapia uzupełniająca, a następnie terapia hormonalna, supresja lub ablacja jajników^{%, II,kk} należy rozważyć leczenie adiuwantowe abemacyklidem lub rybocyklidem u kwalifikujących się pacjentów <p>Uzupełniająca terapia hormonalna^{a, b, c}</p> <p>U pacjentek z rakiem piersi wysokiego ryzyka HR-dodatnim/HER2-ujemnym (tzn. u chorych z ≥ 4 węzłami chłonnymi z przerzutami (potwierdzonymi przed operacją i/lub podczas operacji) lub 1-3 węzłami chłonnymi z przerzutami i z co najmniej jednym z poniższych: stopień złośliwości 3., wielkość guza ≥ 5 cm (w badaniu obrazowym przedoperacyjnym i/lub podczas operacji) można rozważyć leczenie uzupełniające abemacyklidem przez 2 lata w skojarzeniu z terapią hormonalną (kategoria 1).</p> <p>Okres przedmenopauzalny w momencie rozpoznania^{f, g}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamoksyfen^h przez 5 lat (kategoria 1) \pm supresja lub ablacja jajników (kategoria 1)^{f, i}: <ul style="list-style-type: none"> ○ okres pomenopauzalny \rightarrow Inhibitor aromatazy przez 5 lat^j (kategoria 1) lub Rozważyć tamoksyfen^h przez dodatkowe 5 lat, do ukończenia 10 lat terapii, ○ okres przedmenopauzalny^g \rightarrow Rozważyć tamoksyfen^h przez dodatkowe 5 lat, do ukończenia 10 lat terapii lub Brak dalszej terapii hormonalnej, lub • Inhibitor aromatazy^j przez 5 lat + supresja lub ablacja jajników (kategoria 1)^{f, i} \rightarrow Rozważyć inhibitor aromatazy przez dodatkowe 3-5 lat^j <p>Okres pomenopauzalny w momencie rozpoznania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor aromatazy^j przez 5 lat (kategoria 1) \rightarrow Rozważyć inhibitor aromatazy przez dodatkowe 3-5 lat, lub • Inhibitor aromatazy^j przez 2-3 lata (kategoria 1) \rightarrow Tamoksyfen^g do ukończenia 5 lat terapii hormonalnej (kategoria 1), lub • Tamoksyfen^h przez 2-3 lata \rightarrow Inhibitor aromatazy do ukończenia 5 lat^j terapii hormonalnej (kategoria 1) lub aż do 5 lat podawania inhibitora aromatazy^j (kategoria 2B), • Tamoksyfen^h przez 4,5-6 lat \rightarrow Inhibitor aromatazy przez 5 lat^j (kategoria 1) lub rozważyć tamoksyfen^h przez dodatkowe 5 lat, do ukończenia 10 lat terapii <p>Kobiety z przeciwwskazaniem do stosowania inhibitorów aromatazy, które odrzucają inhibitory aromatazy lub które nie tolerują inhibitorów aromatazy \rightarrow Tamoksyfen^h przez 5 lat (kategoria 1) lub Rozważyć tamoksyfen^h przez okres do 10 lat.</p>
AGO 2023	<p>Hormonoterapia adjuwantowa u pacjentek przed i po menopauzie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci przed menopauzą. Wstępna uzupełniająca terapia hormonalna (rok 1-5): <ul style="list-style-type: none"> ○ Tamoksyfen 5 lat (niskie ryzyko nawrotu) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO ++]; ○ Tamoksyfen + OFS 2-5 lat* (wysokie ryzyko nawrotu) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO ++];

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<ul style="list-style-type: none"> ○ IA + OFS[#] przez 5 lat (wysokie ryzyko nawrotu) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO ++]; ○ Samo GnRH (tylko, jeśli istnieje istotne przeciwwskazanie do stosowania tamoksyfenu vs. brak terapii) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a B, w skali AGO +]. • Pacjenci po menopauzie. Wstępna uzupełniająca terapia hormonalna (lata 1-5): <ul style="list-style-type: none"> ○ IA przez pierwsze 5 lat [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO ++]: <ul style="list-style-type: none"> ▪ NSAİ w raku zrazikowym [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2b B, w skali AGO +]; ▪ Wysokie ryzyko nawrotu [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2b B, w skali AGO +]; ○ Terapia sekwencyjna przez pierwsze 5 lat (u pacjentek po menopauzie IA powinny zostać wprowadzone w ciągu pierwszych pięciu lat) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO ++]: <ul style="list-style-type: none"> ▪ tamoksyfen (2-3 lata), a następnie IA do 5 lat [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO ++]; ▪ IA (2-3 lata), a następnie tamoksyfen do 5 lat [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1b C, w skali AGO ++]; ▪ tamoksyfen 20 mg dziennie przez 5 lat (tamoksyfen można podawać pacjentom z bardzo niskim ryzykiem nawrotu lub w przypadku przeciwwskazań do IA) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO +]. • Terapia uzupełniająca inhibitorami CDK 4 i 6: <ul style="list-style-type: none"> ○ U pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abemacyklib przez 2 lata + standardowa terapia hormonalna (na podstawie badania MonarchE) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1b B, w skali AGO +]; ▪ Olaparib przez 1 rok u pacjentów z mutacją <i>gBRCA1/2</i> (na podstawie badania OlympiA) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1b B, w skali AGO ++]. • Pacjenci przed menopauzą, wydłużona uzupełniająca terapia hormonalna (6-10 lat): <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku wysokiego ryzyka nawrotu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ tamoksyfen stosowany przez 5 lat, a następnie przez kolejne 5 lat [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO ++]; ▪ IA przez 2,5 -5 lat, po 5 latach stosowania tamoksyfenu, u pacjentek przedmenopauzalnych, u których w trakcie leczenia doszło do menopauzy [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1b B, w skali AGO +]; ▪ tamoksyfen stosowany przez 5 lat, po 5 latach leczenia hormonalnego z supresją jajników [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 5 D, w skali AGO +]; • Pacjenci po menopauzie, wydłużona uzupełniająca terapia hormonalna (6-10 lat): <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku wysokiego ryzyka nawrotu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ tamoksyfen stosowany przez 5 lat, a następnie przez kolejne 5 lat [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO +];

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IA przez 2-5 lat, po 5 latach stosowania tamoksyfenu [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO ++]; ▪ po wstępnej terapii IA, przedłużenie terapii hormonalnej IA o 7-8 lat (bez wpływu na OS): <ul style="list-style-type: none"> • wysokie ryzyko i dobra tolerancja IA, dobry stan kości [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO +]; • niskie ryzyko i słaba tolerancja IA [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO -]; • przerwanie leczenia hormonalnego na okres do 3 miesięcy podczas stosowania wydłużonej hormonoterapii z IA [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1b B, w skali AGO +/-].
ESMO-MCBS 2023	<p>Abemacyklil (badanie monarchE)</p> <p>Wskazanie: terapia adjuwantowa u dorosłych pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu.</p> <p>Grupa badana: Abemacyklil + terapia hormonalna (inhibitory aromataz i/lub antyestrogeny z lub bez supresji jajników)</p> <p>Grupa kontrolna; Terapia hormonalna</p> <p>Ostateczna ocena: A</p>
Konsensus St. Gallen 2023	<p>Terapia systemowa w leczeniu HR+/HER2- raka piersi:</p> <p>Stadium I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1ab N0: <ul style="list-style-type: none"> ○ IA lub tamoksyfen przez 5 lat^{k,m} • T1c N0: <ul style="list-style-type: none"> ○ IA lub tamoksyfen przez 5 lat ○ Należy rozważyć supresję jajników i IA/tamoksyfen przy większym ryzyku, zwłaszcza w przypadku uzasadniającym chemioterapię, wieku <40 lat, wysokiego stopnia zaawansowania nowotworu lub umiarkowanego wyniku genomowego (np. wynik wskaźnika nawrotu 16-25) ○ Kobiety przed menopauzą: rozważyć brak chemioterapii dla nowotworów o korzystnym profilu biologicznym, jeśli nie dąży się do supresji czynności jajnikówⁿ. Rozważyć chemioterapię^l dla nowotworów o niekorzystnym profilu biologicznym. ○ Kobiety po menopauzie: brak chemioterapii dla nowotworów o korzystnym profilu biologicznymⁿ. Rozważyć chemioterapię^l dla nowotworów o niekorzystnym profilu biologicznym. <p>Stadium II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NO: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rozważyć wydłużoną hormonoterapię^o, szczególnie w przypadku leczenia tamoksyfenem przez pierwsze 5 lat

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Należy rozważyć supresję jajników i IA/tamoksyfen przy większym ryzyku, zwłaszcza w przypadku uzasadniającym chemioterapię, wieku <40 lat, wysokiego stopnia zaawansowania nowotworu lub umiarkowanego wyniku genomowego (np. wynik wskaźnika nawrotu 16-25) ○ Kobiety przed menopauzą: rozważyć brak chemioterapii dla nowotworów o korzystnym profilu biologicznym, jeśli nie dąży się do supresji czynności jajnikówⁿ. Rozważyć chemioterapię dla nowotworów o niekorzystnym profilu biologicznym. ○ Kobiety po menopauzie: brak chemioterapii dla nowotworów o korzystnym profilu biologicznymⁿ. Rozważyć chemioterapię dla nowotworów o niekorzystnym profilu biologicznym. • N1 (1-3+ węzły chłonne) <ul style="list-style-type: none"> ○ Wydłużona hormonoterapia^o ○ Supresja jajników + IA/tamoksyfen ○ Kobiety przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozważyć chemioterapię dla nowotworów, zarówno o korzystnym, jak i niekorzystnym profilu biologicznymⁿ. ▪ Zaleca się abemacyklib przez 2 lata. ○ Kobiety po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak chemioterapii dla nowotworów o korzystnym profilu biologicznymⁿ. Rozważyć chemioterapię dla nowotworów o niekorzystnym profilu biologicznym. ▪ Zaleca się abemacyklib przez 2 lata dla stadium II wysokiego ryzyka. <p>Stadium III:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wydłużona hormonoterapia^o • Supresja jajników i IA/tamoksyfen • Kobiety przed/po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Chemioterapia ○ Abemacyklib przez 2 lata
NICE 2022	<p>Abemacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią rekomenduje się jako opcję leczenia adjuwantowego u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 4 węzły chłonne pachowych z przerzutami, lub • 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> o wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm, o stopień złośliwości histologicznej G3.

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<p>Leczenie adjuwantowe ma na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby nowotworowej po operacji. Standardową strategią w leczeniu adjuwantowym HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, jest chemioterapia, a następnie terapia hormonalna. Abemacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią jest inną opcją leczenia adjuwantowego.</p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują, że leczenie adjuwantowe abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z samą hormonoterapią. Dotyczy to osób, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby, ponieważ nowotwór rozprzestrzenił się do co najmniej 4 węzłów chłonnych lub 1-3 węzłów pachwowych, a także występuje 3 stopień złośliwości choroby lub pierwotny guz ma co najmniej 5 cm.</p>
SEOM-GEICAM-SOLTI 2022	<p>Uzupełniająca terapia hormonalna we wczesnym stadium raka piersi</p> <p>Rekomendacje dla pacjentek przed menopauzą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamoksyfen przez 5 lat jest najszerszej stosowanym środkiem adjuwantowym w hormonoterapii u pacjentek niskiego ryzyka przed menopauzą (I, A). Należy rozważyć tamoksyfen do 10 lat w przypadku guzów wysokiego ryzyka w obecności zaburzeń czynności jajników (kosztem większej toksyczności) (I, B); • U pacjentek wysokiego ryzyka w okresie przedmenopauzalnym, którym po chemioterapii (w ciągu pierwszych 12-18 miesięcy) powróciły miesiączki lub czynność jajników, należy zaproponować dodatkowo supresję czynności jajników + hormonoterapię (I, A), stanowiącą najskuteczniejszą kombinację supresji czynności jajników z IA • U pacjentów leczonych IA + chemicznymi supresorami jajników klinicyści powinni w regularnych odstępach czasu kontrolować biochemicznie poziom estrogenów (I,A), głównie u młodszych pacjentów w pierwszym roku leczenia. U tych pacjentów analogi GnRH należy podawać w schemacie miesięcznym, przez łączny okres 2,5 do 5 lat (I, A). • U pacjentek, które wejdą w okres pomenopauzalny w ciągu pierwszych 2-5 lat stosowania tamoksyfenu, należy rozważyć zmianę na inhibitory aromatazy, w zależności od ryzyka późnego nawrotu (II,A). Całkowity czas trwania uzupełniającej hormonoterapii powinien wynosić od 7,5 do 8 lat, jeśli jest średnie lub wysokie kliniczne ryzyko nawrotu (I, A). <p>Rekomendacje dla pacjentek po menopauzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku kobiet po menopauzie, IA (zarówno niesteroidowe, jak i steroidowe) są skuteczniejsze niż tamoksyfen (I, A), chociaż profile tolerancji i toksyczności należy dostosować indywidualnie. • IA można zastosować na początku (niesteroidowe IA i eksemestan), po 2-3 latach stosowania tamoksyfenu (niesteroidowa AI i eksemestan) lub jako przedłużona terapia uzupełniająca, po 5 latach stosowania tamoksyfenu (letrozol i anastrozol) (I, A), zwłaszcza u pacjentów z grupy średniego i wysokiego ryzyka. • Ze wszystkimi pacjentami należy omówić przedłużoną terapię uzupełniającą. Z wyjątkiem osób o bardzo niskim ryzyku nawrotu (I, A), optymalny czas trwania hormonoterapii powinien wynosić od 7,5 do 8 lat. Stosowanie IA przez ponad 8 lat przynosi jedynie minimalne korzyści (I, C). W różnych kohortach obejmujących pacjentki z zajętej 0-3 węzłami chłonnymi wykazano predykcyjną korzyść wskaźnika raka piersi w przypadku wydłużonej hormonoterapii.

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie tamoksyfenu przez 10 lat można rozważyć u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka po menopauzie, które odmawiają stosowania IA lub mają przeciwwskazania (I, A). • Bifosfoniany zaleca się kobietom z niskim poziomem estrogenów, a także kobietom z utratą masy kostnej związaną z leczeniem (I, A). • U pacjentów wysokiego ryzyka (wysokie ryzyko zdefiniowane jako guzy z ≥ 4 zajęzonymi węzłami lub 1-3 zajęzonymi węzłami i z co najmniej jednym z poniższych: wielkością guza > 5 cm, stopniem histologicznym 3 lub Ki-67 $> 20\%$), wskazany jest abemacyklib przez 2 lata w skojarzeniu z hormonoterapią do leczenia uzupełniającego na podstawie badania MonarchE (I, A). • W badaniu OlympiA roczna terapia adiuwantowa olaparybem wykazała poprawę OS i DFS u pacjentek z rakiem piersi HER2-ujemnym z patogennymi mutacjami w linii zarodkowej BRCA1 lub BRCA2 i cechami kliniczno-patologicznymi wysokiego ryzyka (co najmniej cztery patologicznie potwierdzone zajęte węzły chłonne w Populacja ER+). Potrójnie ujemni lub ER-dodatni pacjenci leczeni NAC, którzy nie osiągają pCR (wynik CPS + EG ≥ 3 w grupie ER+) są również kandydatami do tego leczenia (I, A). Pomimo tych dowodów olaparyb nadal oczekuje na zatwierdzenie finansowe przez władze ds. zdrowia w Hiszpanii.
ASCO 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Na podstawie analizy przeprowadzonej przez FDA, stosowanie abemacyklibu (w dawce 150 mg dwa razy na dobę, przez okres dwóch lat) w skojarzeniu z hormonoterapią można zaoferować pacjentom z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, wysokim ryzykiem nawrotu i wynikiem Ki-67 $\geq 20\%$ (jakość dowodu umiarkowana, siła zaleceń: silne). • Na podstawie wyników badania Harbeck 2021, można zaoferować stosowanie abemacyklibu przez 2 lata i hormonoterapii przez ≥ 5 lat w szerszej populacji ITT u chorych po resekcji guza, z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem nawrotu, zdefiniowanym jako ≥ 4 węzły chłonne pachowe z przerzutami lub jako mający 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i jedną lub więcej z następujących cech: stopień złośliwości histologicznej G3, wielkość guza ≥ 5 cm lub indeks Ki-67 $\geq 20\%$ (jakość dowodu umiarkowana, siła zaleceń: silne). <p><u>Należy podkreślić, że wnioskowana populacja (kohorta 1) zawiera się w populacji ITT (stanowiła 91% populacji ITT), która jest rekomendowana przez wytyczne.</u></p>

* tak długo, jak tolerowane i pacjentka jest przed menopauzą po chemioterapii, jeśli czynność jajników powróci w ciągu 24 miesięcy. Zastosowanie chemioterapii w badaniach posłużyło jako substytut wysokiego ryzyka nawrotu.

#u kobiet przed menopauzą IA tylko w połączeniu z supresją funkcji jajników.

‡ Nie zaleca się wykonywania badań CYP2D6 u kobiet rozważających stosowanie tamoksyfenu.

° Standardowa dawka tamoksyfenu to 20 mg/dzień przez 5 lat. Tamoksyfen w małych dawkach (5 mg/dzień przez 3 lata) jest opcją tylko wtedy, gdy po dawce 20 mg u pacjenta występują objawy lub jeśli pacjent nie chce lub nie może przyjmować tamoksyfenu w standardowej dawce.

† Według WHO rak NST obejmuje wiele wzorców, w tym wzorzec rdzeniasty, nowotwory z ekspresją neuroendokrynną i inne rzadkie wzorce.

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<p>[§] Chociaż osoby chore z rakiem z 1%-100% wybarwieniem ER IHC są uważane za ER-dodatnie i kwalifikują się do leczenia hormonalnego, istnieją bardziej ograniczone dane dotyczące podgrupy raków z wynikami ER-nisko-dodatnimi (1%-10%). Grupa ER-nisko-dodatnia jest niejednorodna z opisywanymi biologicznymi zachowaniami często podobnymi do tych dla raków ER-ujemnych. Należy to wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji dotyczących innej terapii uzupełniającej i ogólnej ścieżki leczenia.</p> <p>[%] Rozważyć uzupełniającą terapię bisfosfonianami w celu zmniejszenia ryzyka przerzutów odległych przez 3-5 lat u pacjentek po menopauzie (naturalnej lub indukowanej) z guzami wysokiego ryzyka bez lub z przerzutami do węzłów chłonnych.</p> <p>ⁱⁱ Niewiele jest danych dotyczących roli testów ekspresji genów u osób z ≥ 4 ipsilateralnymi węzłami chłonnymi pachowymi. Decyzje o zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej w tej grupie powinny opierać się na czynnikach klinicznych.</p> <p>^{ll} Dodanie adiuwantowego olaparybu przez 1 rok jest opcją dla wybranych pacjentów z mutacją BRCA1/2 w linii zarodkowej po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej.</p> <p>^{kk} Można rozważyć dwuletnią terapię abemacyklibem w skojarzeniu z HT u pacjentów z HR+/HER2- rakiem piersi o wysokim ryzyku.</p> <p>^{mm} U pacjentek przed menopauzą z wynikiem punktowym nawrotu < 26 dodanie chemioterapii do terapii hormonalnej wiązało się z mniejszą częstością nawrotów odległych w porównaniu z monoterapią hormonalną, ale nie jest jasne, czy korzyść wynikała z efektu supresji jajników wspomaganego przez chemioterapię.</p> <p>[£] Można rozważyć inne testy prognostyczne do ekspresji genów, aby pomóc ocenić ryzyko nawrotu, ale nie zostały one zatwierdzone do prognozowania odpowiedzi na chemioterapię.</p> <p>^Y Osoby chore z nowotworami T1b o niskim stopniu złośliwości histologicznej i bez zajęcia przestrzeni limfatyczno-naczyniowej powinny być leczone hormonalną monoterapią, ponieważ badanie TAILORx nie obejmowało osób chorych z takimi nowotworami.</p> <p>^a Jeśli chora nie jest w okresie pomenopauzalnym, zaleca się sekwencyjną ocenę stanu hormonalnego w celu rozważenia alternatywnego środka hormonalnego.</p> <p>^b Wyjściowa ocena gęstości kości zalecana u pacjentów otrzymujących inhibitor aromatazy, u których występuje ryzyko osteoporozy (np. wiek > 65 lat, wywiad rodzinny, przewlekłe steroidy).</p> <p>^c Dopuszczalne jest stosowanie bisfosfonianu (doustnie/IV) lub denosumabu w celu utrzymania lub poprawy gęstości mineralnej kości i zmniejszenia ryzyka złamań u pacjentek po menopauzie (naturalnej lub wywołanej) otrzymujących leczenie uzupełniające inhibitorami aromatazy.</p> <p>^f Dowody sugerują, że wielkość korzyści z chirurgicznej lub radioterapii ablacji jajników u pacjentek przed menopauzą z HR-dodatnim rakiem piersi jest podobna do tej osiąganego w przypadku stosowania samego CMF.</p> <p>[§] Dane dotyczące bezpieczeństwa potwierdzają podawanie agonistów GnRH przed lub w trakcie chemioterapii, szczególnie jeśli celem jest zwiększenie zachowania płodności. Można je także rozpocząć po chemioterapii u pacjentek przed menopauzą.</p> <p>^h Niektóre leki z grupy SSRI, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, zmniejszają powstawanie endoksyfenu, 4-OH tamoksyfenu i aktywnych metabolitów tamoksyfenu i mogą wpływać na jego skuteczność. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków z tamoksyfenem. Jednakże wydaje się, że SNRI (citalopram i wenlafaksyna) mają minimalny wpływ na metabolizm tamoksyfenu. Obecnie, w oparciu o aktualne dane, panel odradza badanie genu CYP2D6 u pacjentów rozważających do leczenia tamoksyfenem.</p>

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
------------------	------------------

¹ Zasadnicze znaczenie ma wyważona dyskusja na temat ryzyka i korzyści związanych z terapią w postaci supresji jajników. Należy rozważyć użycie inhibitora aromatazy lub tamoksyfenu przez 5 lat plus supresję jajników, w oparciu o wyniki badań klinicznych SOFT i TEXT, u kobiet przed menopauzą z wyższym ryzykiem nawrotu (tj. młody wiek, nowotwór o dużym stopniu złośliwości, zajęcie węzłów chłonnych).

¹ Trzy selektywne inhibitory aromatazy (tj. anastrozol, letrozol, eksemestan) wykazały podobną skuteczność przeciwnowotworową i profile toksyczności w badaniach z randomizacją w odniesieniu do terapii uzupełniającej i leczenia przedoperacyjnego. Optymalny czas utrzymywania się inhibitorów aromatazy w leczeniu uzupełniającym jest niepewny. Pacjenci z zajęтыми węzłami chłonnymi mogą odnieść korzyść z wydłużenia czasu działania inhibitora aromatazy (łącznie 7,5-10 lat).

^k Historycznie, panel z St. Gallen opowiadał się za terapią opartą na IA w przypadku nowotworów o podwyższonym ryzyku, zdefiniowanych na podstawie stadium T i N, stopnia zaawansowania oraz wyniku Ki67.¹ Panel rekomenduje chemioterapię adjuwantową opartą na antracyklinach i taksanach dla stadium III, nowotworów ER+; dla stadiów I i II panel był podzielony między schematem leczenia opartym na taksanach (np. TC, 44%), antracyklinach (np. AC, 14%) i połączeniu antracyklin i taksanów (42%).

^m Minimalne ryzyko można opanować bez leczenia adjuwantowego.

ⁿ Stratyfikacja ryzyka: „Korzystny profil biologiczny”: profil genomowy o niższym ryzyku [np. wskaźnik nawrotu <25 (z zajęтыми węzłami chłonnymi) lub 16-25 (bez zajętych węzłów chłonnych) lub „niski” profil 70-genowy]; silnie ER-pozytywny ze stopniem od niskiego do średniego i/lub niższą wartością wyjściową Ki67 lub spadkiem Ki67 w wyniku przedoperacyjnej ekspozycji na terapię hormonalną. „Niekorzystny profil biologiczny”: profil genomowy o wyższym ryzyku (np. wskaźnik nawrotu >25 lub „wysoki” profil 70-genowy); niższa ekspresja ER, średni do wysokiego stopień zaawansowania i/lub wyższa wartość wyjściowa Ki67 lub brak spadku Ki67 w wyniku przedoperacyjnej ekspozycji na terapię hormonalną.

^o Wydłużona terapia oznacza 10 lat leczenia, chociaż niektóre badania wskazują, że 10 lat może nie przynieść korzyści większych niż te obserwowane w przypadku terapii hormonalnej trwającej 7,5-8 lat.

^p Do pierwotnego badania kwalifikowali się pacjenci z ER- i/lub PgR+/HER2- resztkowym inwazyjnym rakiem piersi i/lub wyciętymi węzłami chłonnymi (nie-pCR) i wynikami CPS oraz EG ≥ 3 . Wynik CPS&EG to system oceny stopnia przeżycia specyficznego dla choroby u pacjentek z rakiem piersi leczonych chemioterapią neoadjuwantową. Obejmuje to etap kliniczny przed leczeniem, stan ER, stopień zaawansowania nuklearnego i stan patologiczny po chemioterapii neoadjuwantowej.

DFS - przeżycie wolne od choroby; (ang. *disease-free survival*); ER – receptor estrogenowy (ang. *estrogen receptor*); GnRH – analogi gonadoliberyny; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); HR – receptor hormonalny (ang. *hormone receptor*); IA – inhibitory aromatazy; OFS – supresja czynności jajników (ang. *ovarian function suppression*); NAC - neoadjuwantowa chemoterapia (ang. *neoadjuvant chemotherapy*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); pCR - całkowita odpowiedź patomorfologiczna; RT – radioterapia;

4 Dostępne opcje terapeutyczne refundowane w Polsce

Aktualnie dostępne w Polsce i refundowane opcje terapeutyczne w leczeniu raka piersi (zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r..) przedstawiono w Tab. 11. Zestawiono substancje wymienione w wytycznych krajowych lub zagranicznych stosowane w leczeniu hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi dostępne w ramach wykazu leków dostępnych na receptę.

Tab. 11. Opcje terapeutyczne dostępne w Polsce i refundowane w leczeniu hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi.

Substancja czynna	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją
Anastrozol [†]	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL
Eksemestan [†]	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL
Fulwestrant [#]	nowotwór złośliwy sutka	–
Goserelina [*]	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu
Letrozol [*]	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL
Octan megestrolu [†]	Nowotwory złośliwe	–
Olaparyb [^]	Leczenie uzupełniające luminalnego HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka	–

Substancja czynna	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
	<p>piersi- 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> <p>Pozostałe wskazania objęte refundacją określone są w programach lekowych: „B.9.FM Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, „B.50. Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”, „B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, „B.85. Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki (ICD-10: C25.0-9)”.</p>	
Tamoksyfen*#	Nowotwory złośliwe, nowotwór złośliwy sutka	—

*Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

#Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

^ Leki dostępne w ramach programów lekowych.

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego;

Źródło: opracowanie na podstawie [Obwieszczenie MZ 2024]

5 Epidemiologia raka piersi

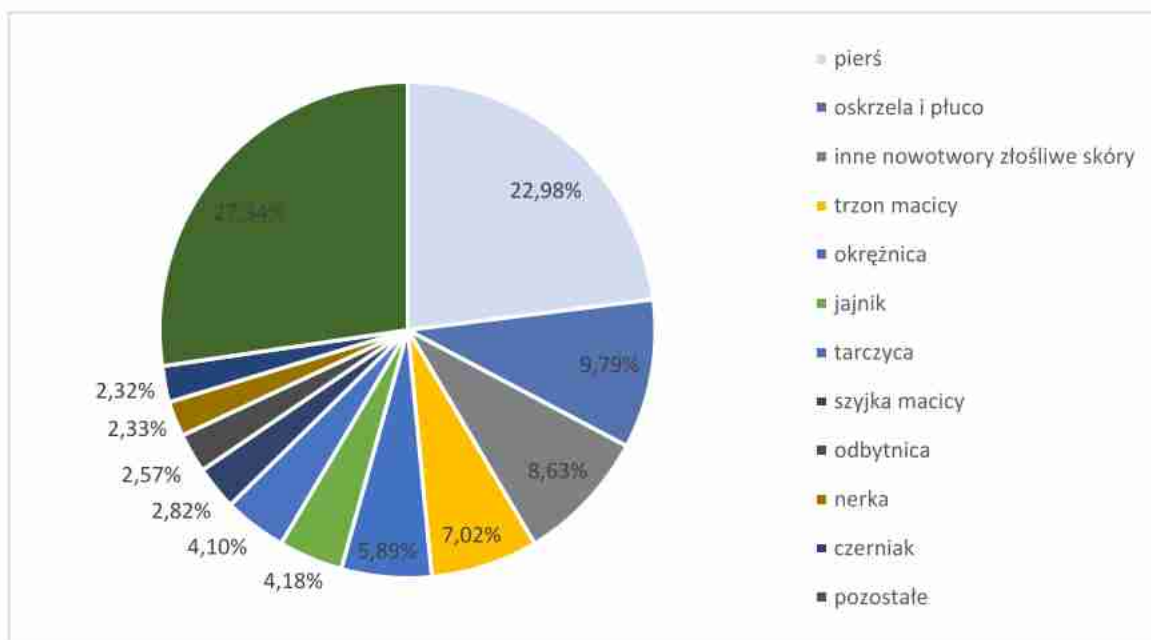
5.1 Zachorowalność i chorobowość

Rak piersi ogółem

Nowotwór piersi jest najczęściej występującym nowotworem na świecie - według danych GLOBOCAN w 2020 r. zdiagnozowano 2,26 mln nowych przypadków raka piersi, co stanowiło ok. 11,7% wszystkich rozpoznań nowotworów. U kobiet rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem i główną przyczyną zgonów z powodu raka [GLOBOCAN 2020].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce – stanowił 23% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2019 roku (por. Rys. 4). Ogółem w 2019 r. odnotowano 2 254 zachorowań na raka piersi u kobiet oraz 154 u mężczyzn [KRN ONLINE].

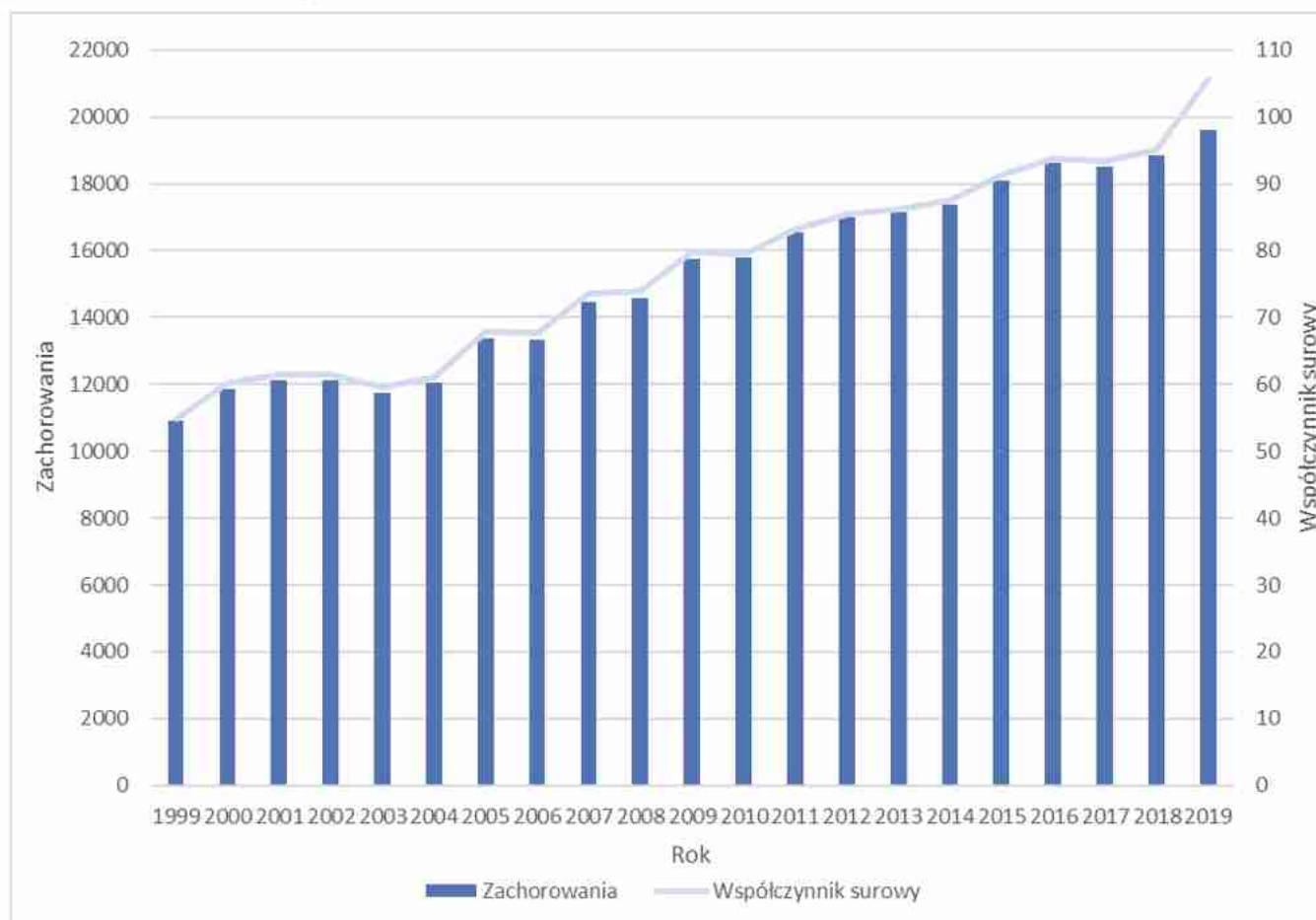
Rys. 4. Struktura rejestrowania zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2019 roku w Polsce.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

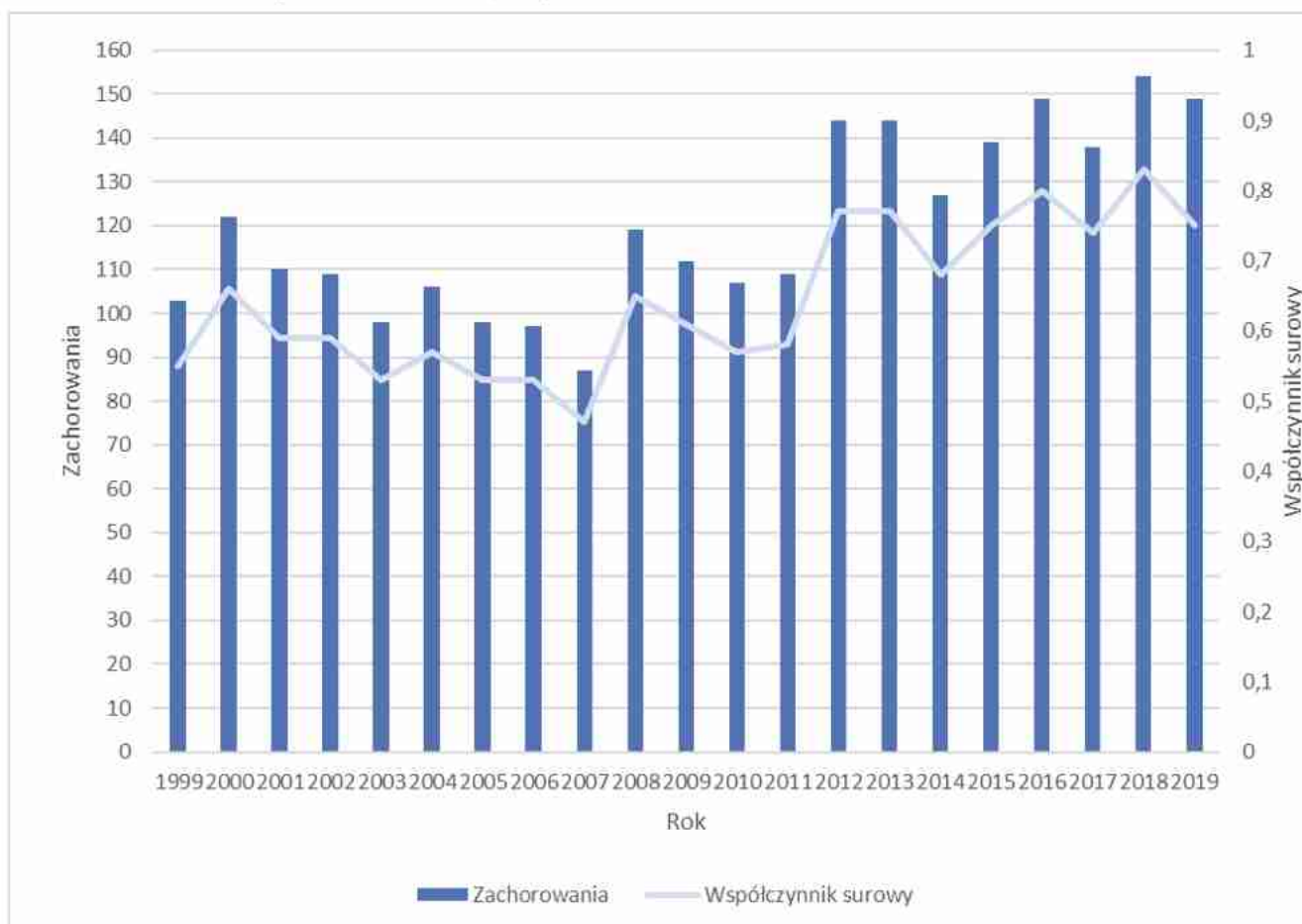
Analiza bezwzględnej liczby zachorowań oraz surowego współczynnika zachorowalności na raka piersi w Polsce w latach 1999-2019 wskazuje na trend rosnący u kobiet (por. Rys. 5) oraz na brak wyraźnego trendu u mężczyzn (por. Rys. 6). W 2019 roku w populacji kobiet i mężczyzn odnotowano odpowiednio ponad 1,8 i 1,4 razy więcej nowo rozpoznanych przypadków raka piersi niż w 1999 roku [KRN ONLINE].

Rys. 5. Liczba zachorowań oraz współczynnik surowy zachorowalności na raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1999-2019.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

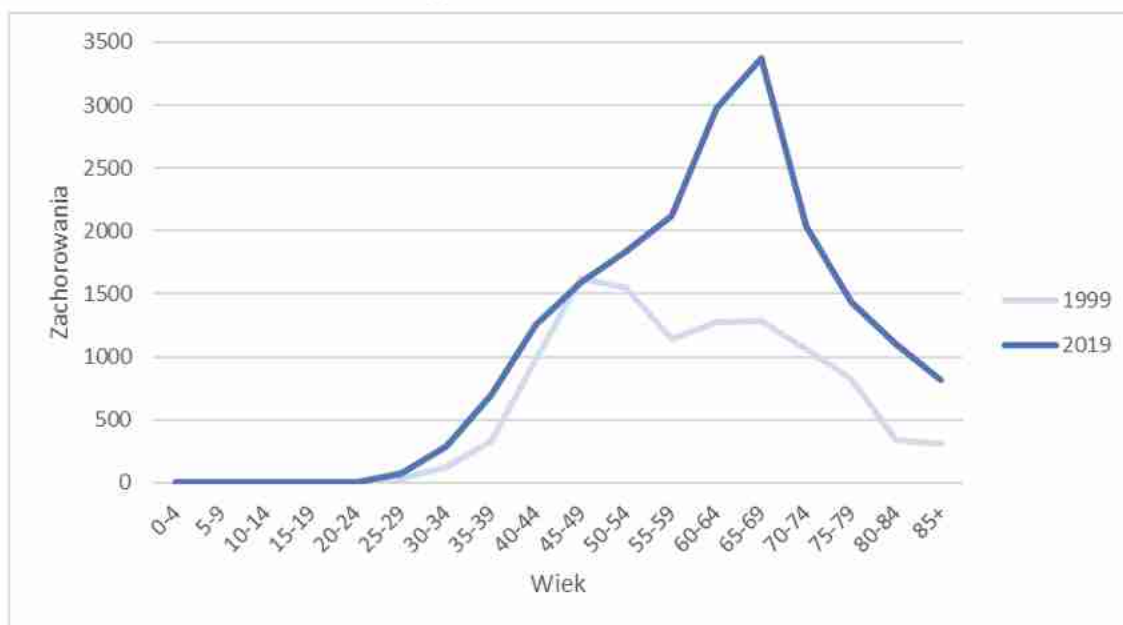
Rys. 6. Liczba zachorowań oraz współczynnik surowy zachorowalności na raka piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 1999-2019.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

Dane dotyczące zachorowalności na raka piersi w 2019 roku w Polsce wskazują, że nowotwór ten jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych wśród kobiet w wieku od 45 do 79 lat. Zachorowalność na raka piersi wzrasta liniowo z wiekiem między 25. a 69. rokiem życia, przy czym szczyt zachorowań przypada na wiek 65-69 lata. Powyżej 65-69. roku życia częstość zachorowań zmniejsza się (por. Rys. 7) [KRN ONLINE].

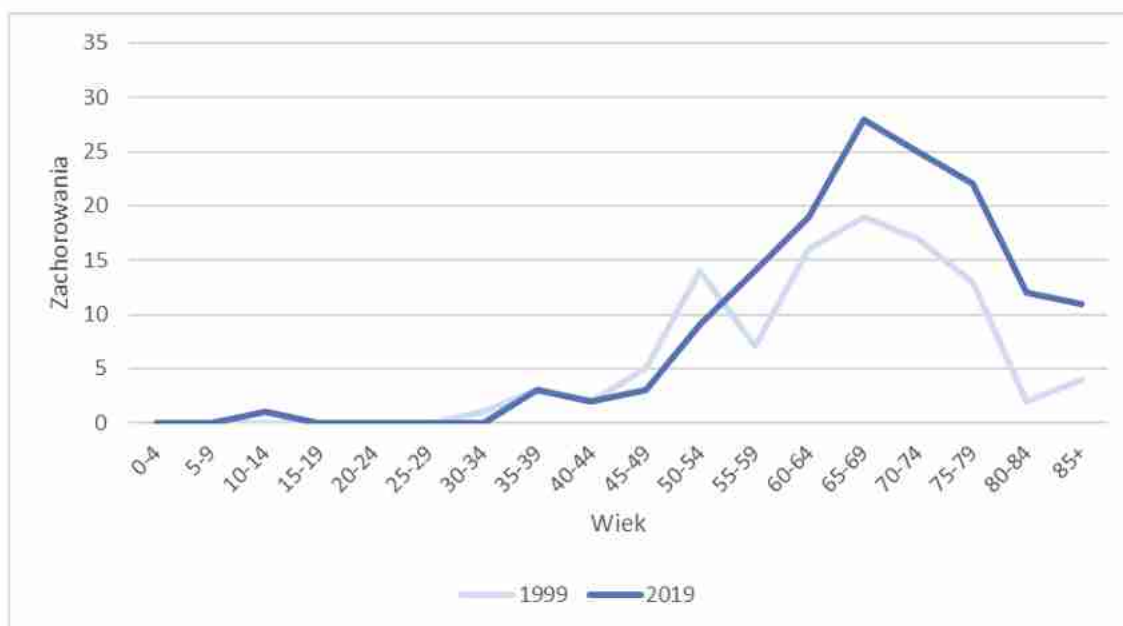
Rys. 7. Zachorowalność na raka piersi u kobiet w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

Analiza danych w populacji mężczyzn wskazuje, że nowotwór ten stanowi poważny problem zdrowotny u mężczyzn w wieku od 60 do 79 lat. Między 45. a 79. rokiem życia następuje wzrost liczby zachorowań, szczyt przypada na wiek 65-69 lat, a następnie liczba zachorowań spada (por. Rys. 8) [KRN ONLINE].

Rys. 8. Zachorowalność na raka piersi u mężczyzn w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

Wczesny rak piersi HR+, HER2-

Według danych US SEER Registries odsetek pacjentów z wczesnym rakiem piersi wynosi 94%, z czego można oszacować, że w stadium zaawansowanym jest pozostałe 6%. Zgodnie z danymi odnalezionymi w literaturze odsetek pacjentów z HR-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi przyjmuje wartość w granicach 50%-73%, uśredniając odsetek ten wynosi około 67% (por. Tab. 12).

Tab. 12. Rozpowszechnienie HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi.

Rodzaj nowotworu	Odsetek	Źródło
HR-dodatni, HER2-ujemny	51%	Cognosco 2021
	68%	SEER
	69%	Pieńkowski 2017
	70%	AWA palbocyklib
	70%	Jagietto-Gruszfeld 2017
	73%	ACS 2019
Średnia liczba pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi		67%

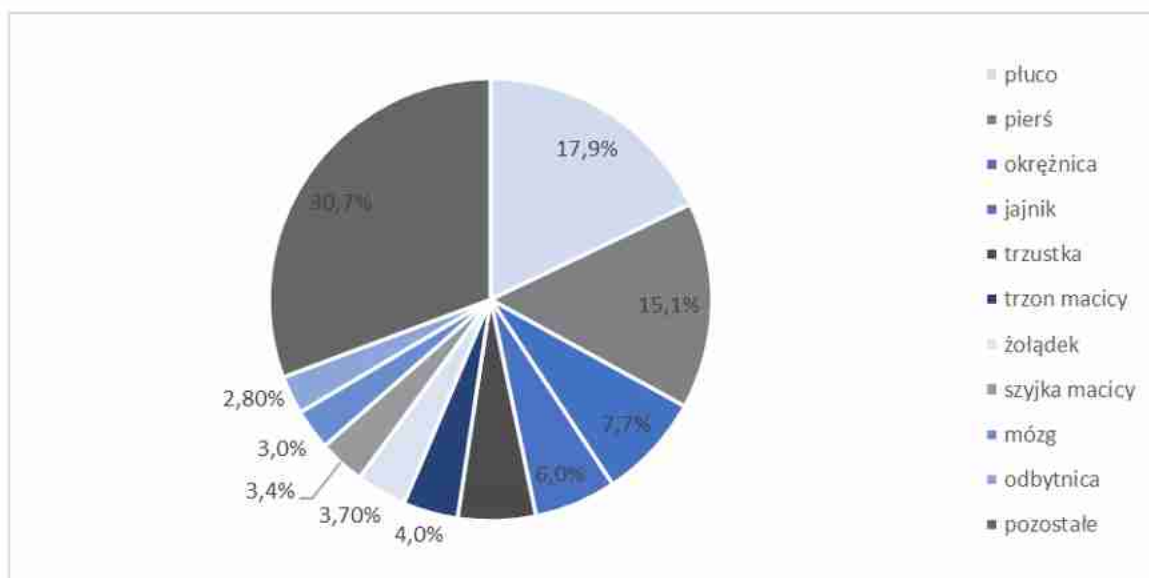
HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); HR - receptor hormonalny (ang. *hormone receptor*);

5.2 Śmiertelność

Rak piersi zajął piąte miejsce na świecie pod względem zgonu z powodu nowotworów (685 tys. przypadków) w 2020 r. Kobiety żyjące w krajach słabiej rozwiniętych mają o 17% wyższą śmiertelność w porównaniu z kobietami w krajach lepiej rozwiniętych (odpowiednio 15,0 i 12,8 na 100 tys.) [GLOBOCAN ONLINE].

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że nowotwór złośliwy sutka w populacji kobiet stanowił drugą najczęściej występującą przyczynę zgonów (15,1%) na nowotwory złośliwe, zaraz po nowotworze płuc – por. Rys. 9. Ogółem w 2019 roku odnotowano 6 951 i 83 zgonów z powodu raka piersi, odpowiednio u kobiet i mężczyzn [KRN ONLINE].

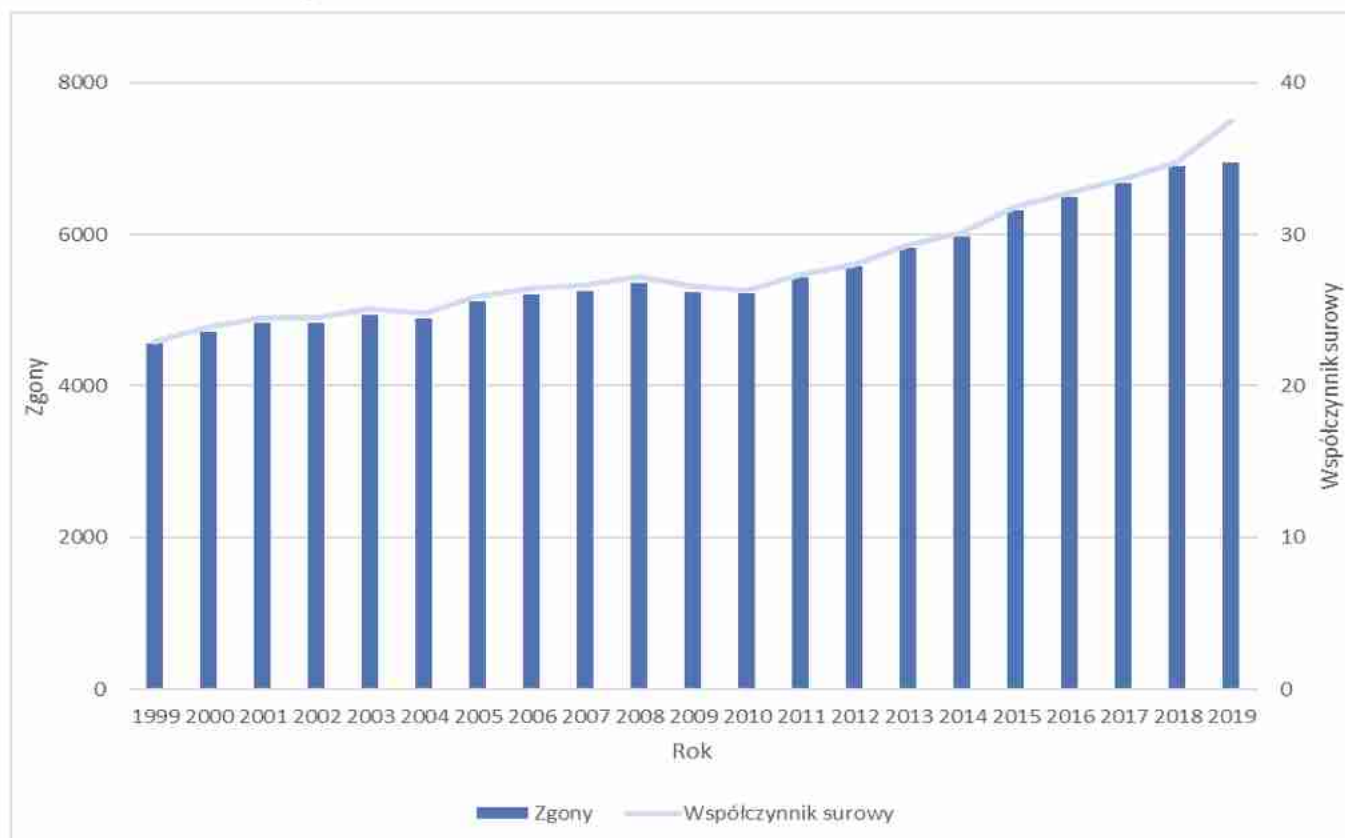
Rys. 9. Struktura rejestrowana zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet w 2019 roku w Polsce.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE].

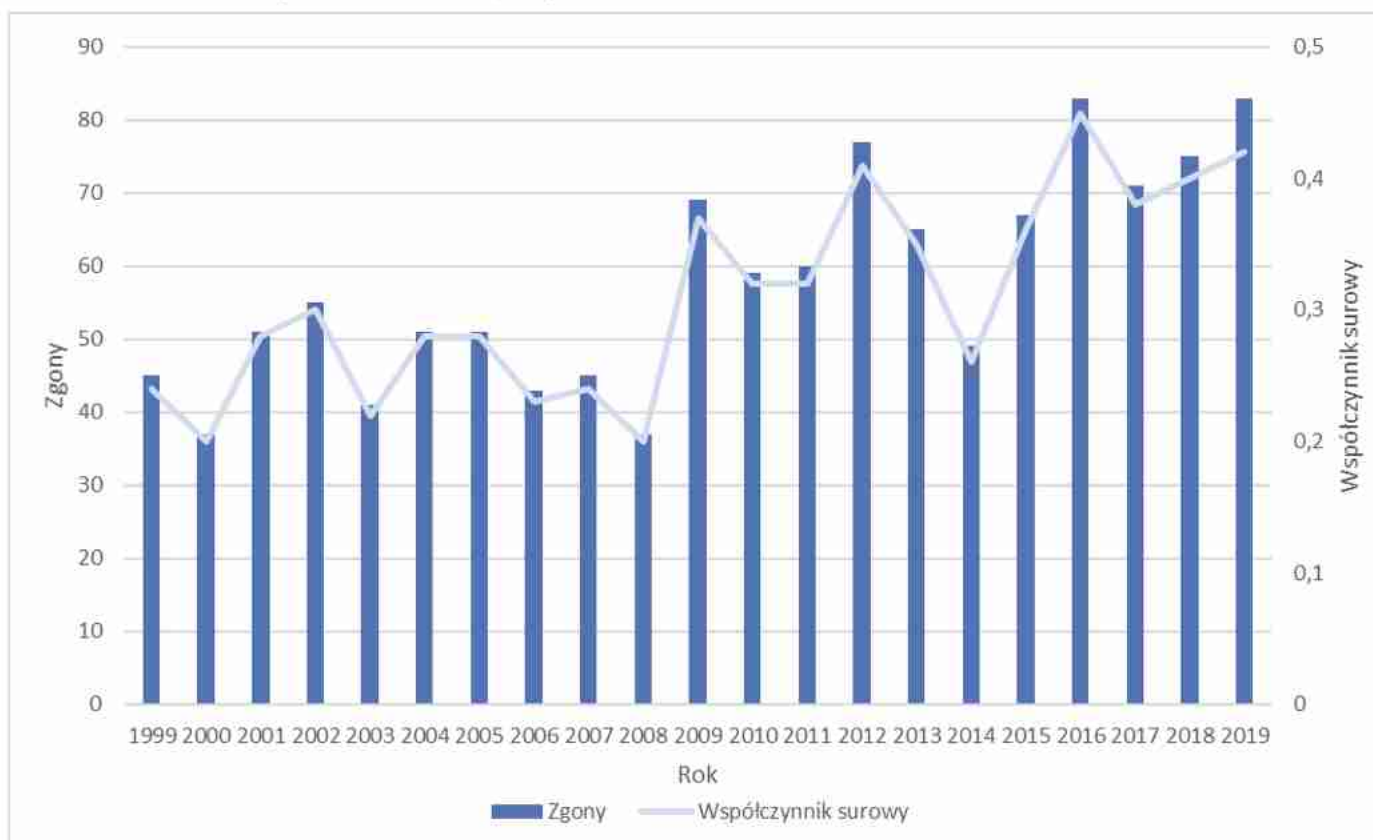
Analiza bezwzględnej liczby zgonów oraz surowego współczynnika umieralności z powodu raka piersi w Polsce w latach 1999-2019 wskazuje (podobnie jak w przypadku zapadalności) na trend rosnący u kobiet (por. Rys. 10) oraz na brak wyraźnego trendu u mężczyzn (por. Rys. 11). W 2019 roku w populacji kobiet i mężczyzn odnotowano odpowiednio ponad 1,5 i 1,8 razy więcej zgonów z powodu raka piersi niż w 1999 roku [KRN ONLINE].

Rys. 10. Liczba zgonów oraz współczynnik surowy umieralności z powodu raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1999-2019.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

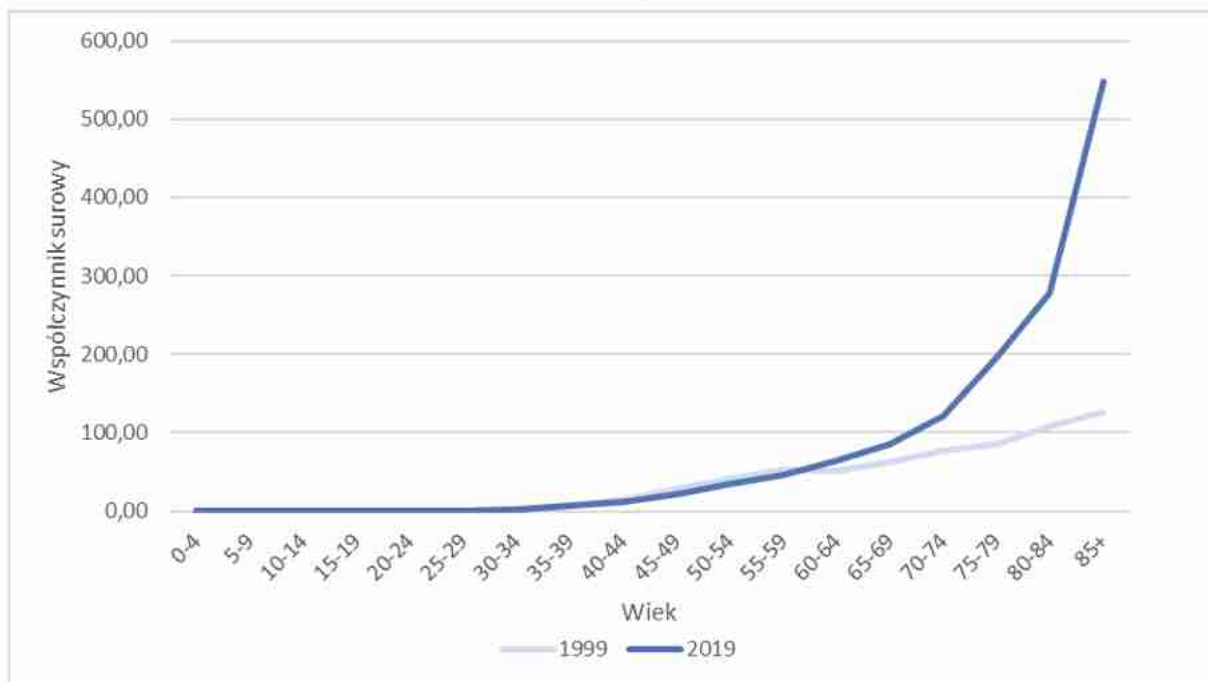
Rys. 11. Liczba zgonów oraz współczynnik surowy umieralności z powodu raka piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 1999-2019.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

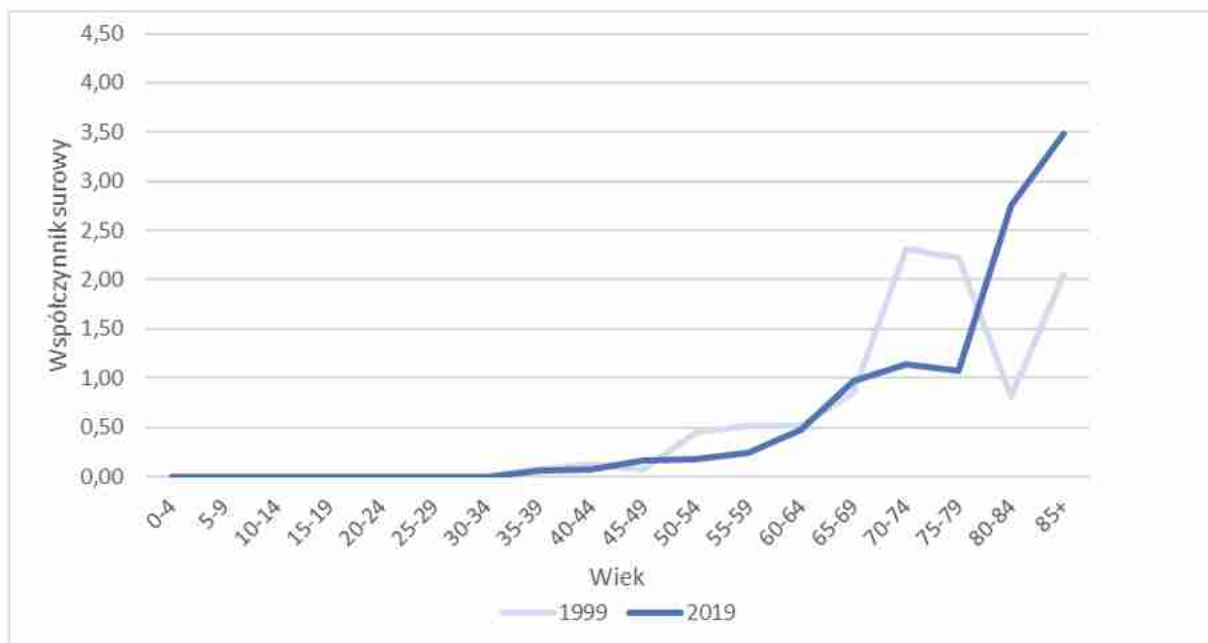
Zgodnie z danymi KRN, umieralność z powodu raka piersi wśród kobiet w 2019 roku w Polsce wzrastała wraz z wiekiem (por. Rys. 12). W przypadku mężczyzn dostępne dane wskazują na trend rosnący, a najwyższą umieralność z powodu raka piersi w 2019 roku zaobserwowano wśród chorych powyżej 80. roku życia (por. Rys. 13) [KRN ONLINE].

Rys. 12. Umieralność z powodu raka piersi wśród kobiet w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku (na podst. wartości surowego wskaźnika zgonów).



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

Rys. 13. Umieralność z powodu raka piersi wśród mężczyzn w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku (na podst. wartości surowego wskaźnika zgonów).



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

5.3 Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Istotnym elementem oceny obciążenia społeczno-ekonomicznego związanego z leczeniem raka piersi w Polsce jest również identyfikacja kosztów ponoszonych na leczenie i opiekę nad chorym oraz próba określenia ich wielkości. Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w 2020 roku odnotowano łącznie 25 277 hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego sutka (ICD-10: C50). Całkowity koszt tych hospitalizacji za rok 2020 wyniósł 151,5 mln PLN - por. Tab. 13. [NFZ 2020].

Tab. 13. Koszty hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C50 wg NFZ w 2016 roku.

JGP	Liczba hospitalizacji*	Średni koszt hospitalizacji (PLN)	Łączny koszt hospitalizacji (PLN)
J01 - Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją	944	10 971,48	9 819 474,60
J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej	70	22 620,62	1 583 443,40
J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera	532	11 282,15	5 528 253,50
J02 - Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi	13 490	8 186,96	110 442 090,40
J03E Duże zabiegi w obrębie piersi > 65 r.ż.	896	4 317,14	3 868 157,44
J03F Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż.	1 345	3 033,81	4 080 474,45
J04 - Zabiegi rekonstrukcyjne piersi	725	5 062,87	3 670 580,75
J04G Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem tkanki własnej	49	8 440,94	430 487,94
J04H Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem protezy/ ekspandera	425	4 135,70	1 757 672,50
J05 - Średnia chirurgia piersi	277	300,40	83 210,80
J06 - Mała chirurgia piersi	532	290,55	154 572,60
J08 - Choroby piersi złośliwe	5 992	1 510,40	9 050 316,80
Całkowity koszt			151 463 306,12

* liczba hospitalizacji z rozpoznaniem C50.X

Źródło: opracowano na podstawie [NFZ 2020]

Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) absencja chorobowa w 2022 r. z powodu nowotworu złośliwego sutka wyniosła łącznie 1 313 504 dni a liczba wydanych zaświadczeń lekarskich 65 577 [ZUS ONLINE].

Zidentyfikowano raport, w którym oszacowano koszty społeczne ponoszone w latach 2010-2014 w Polsce na leczenie chorych z rakiem piersi, rakiem szyjki macicy i rakiem jajnika. W przypadku kosztów bezpośrednich autorzy opracowania ograniczyli się do analizy danych

NFZ - ze względu na brak odpowiednich danych nie uwzględniono kosztów ponoszonych przez chorego, które zgodnie z wynikami innych badań stanowią istotne obciążenie dla budżetu gospodarstwa domowego. W ramach kosztów pośrednich uwzględniono przedwczesne zgony chorych, czasową i bezterminową niezdolność do pracy osób chorych oraz absenteizm i prezenteizm, zarówno chorych, jak i ich opiekunów. W obliczeniach pominięto koszty niemierzalne, związane z bólem i cierpieniem osób chorych i ich bliskich. Oszacowane koszty bezpośrednie i pośrednie (straty produkcji) związane z leczeniem raka piersi w Polsce w analizowanym okresie przedstawiono w Tab. 14., a konsekwencje dla sektora finansów publicznych przedstawiono w Tab. 15. [Nojszewska 2016].

Tab. 14. Koszty bezpośrednie i pośrednie (straty produkcji) związane z leczeniem raka piersi w Polsce w latach 2010-2014.

Kategoria kosztów	Rok analizy				
	2010	2011	2012	2013	2014
Koszty bezpośrednie (tys. PLN)					
Całkowite wydatki NFZ na leczenie C50	521,3	478,7	489,1	518,5	543,8
Udział w całkowitych wydatkach NFZ*	1,33%	1,17%	1,12%	1,15%	1,18%
Koszty pośrednie (mln PLN)					
Absenteizm chorych	359,8	408,9	461,8	486,2	527,0
Prezenteizm chorych	206,8	227,5	220,5	213,3	221,3
Absenteizm opiekunów	1,4	1,9	1,7	1,8	2,0
Prezenteizm opiekunów	479,8	515,7	538,4	544,2	552,1
Strata związana z przedwczesnym zgonem	624,2	672,2	648,3	724,1	794,4
Strata spowodowana trwałą niezdolnością do pracy	823,7	782,7	908,5	993,3	972,4
Łączne koszty pośrednie	2495,7	2608,9	2779,2	2962,9	3069,2

* udział względem całkowitych wydatków ponoszonych na leczenie w NFZ (koszty świadczeń), bez leków i POZ

Źródło: opracowano na podstawie [Nojszewska 2016]

Tab. 15. Konsekwencje dla sektora finansów publicznych związane z leczeniem raka piersi w Polsce w latach 2010-2014.

Kategoria kosztów	Rok analizy				
	2010	2011	2012	2013	2014
Wydatki ZUS na świadczenia z ubezpieczeń społecznych związane z rakiem piersi (tys. PLN)					
Renty z tytułu niezdolności do pracy	147,1	145,7	141,7	155,0	126,0
Absencja chorobowa	42,8	47,1	51,6	56,7	59,8
Świadczenia rehabilitacyjne	16,6	24,5	36,7	39,8	44,6
Rehabilitacja lecznicza	1,0	1,4	1,8	2,6	3,2
Renty socjalne	0,2	0,2	0,3	0,4	0,8
Łączne wydatki związane z leczeniem raka piersi	207,6	218,8	232,0	254,4	234,3
Udział w całkowitych wydatkach na nowotwory	14,76%	14,89%	15,18%	15,20%	15,16%
Utracone dochody na skutek niewytworzonej produkcji (tys. PLN)					
Utracone wpływy z PIT	110,1	112,8	121,3	131,7	138,1
Utracone wpływy z CIT	51,7	51,5	53,4	53,9	53,7

Kategoria kosztów	Rok analizy				
	2010	2011	2012	2013	2014
Utracone wpływy z akcyzy	95,8	98,0	102,6	108,2	111,2
Utracone wpływy z VAT	187,0	196,0	203,1	211,8	216,0
Utracone wpływy z tytułu składek na ubezpieczenia społeczne	298,7	319,4	354,3	389,3	406,6
Utracone wpływy z tytułu składek na ubezpieczenia zdrowotne	95,5	97,7	103,5	110,6	115,0
Łącznie utracone dochody publiczne	743,4	777,6	834,7	894,9	925,6

Źródło: opracowano na podstawie [Nojszewska 2016]

6 Jakość życia chorych na raka piersi

Ból w chorobie nowotworowej jest trudnym do oceny i leczenia czynnikiem wpływającym na jakość życia. Problemem w leczeniu bólu jest nieadekwatny sposób jego pomiaru i oceny. Optymalny sposób jego oceny powinien obejmować ewaluację intensywności, charakterystykę, wpływ na codzienne funkcjonowanie i styl życia [Perroud 2016].

Oprócz najpoważniejszej konsekwencji zachorowania na raka piersi, jaką może być przedwczesny zgon, podkreślenia wymaga także ciężkość pozostałych następstw tej choroby. Eksperti (Konsultant Krajowy oraz Konsultant Wojewódzka) wśród głównych następstw raka piersi wskazują oprócz zgonu:

- niezdolność do samodzielnej egzystencji,
- niezdolność do pracy,
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba,
- obniżenie jakości życia [RDTL Nerlynx].

Do oceny jakości życia w raku piersi najczęściej stosowany jest kwestionariusz podstawowy EORTC QLQ-C30 (ang. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) i moduł dla chorych z rozpoznaniem raka piersi EORTC QLQ-BR 23 (ang. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Breast Cancer*). Moduł dla raka piersi EORTC QLQ-BR 23 powinien być stosowany razem z kwestionariuszem podstawowym EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 pozwala na ocenę subiektywnego funkcjonowania, objawów, ogólnego poczucia zdrowia i ogólnej jakości życia podczas leczenia onkologicznego. Pytania w kwestionariuszu dotyczą skal funkcjonowania fizycznego, w rolach życiowych (pracy), emocjonalnego, społecznego i poznawczego. Natomiast moduł EORTC QLQ-BR 23 przeznaczony jest do badania kobiet z rozpoznaniem raka piersi i zawiera skale dotyczące wyglądu ciała, funkcjonowanie seksualnego i satysfakcji seksualnej, przyszłości oraz skale objawów: działania niepożądane leczenia systemowego, objawy ze strony piersi, objawy ze strony ramienia i pojedyncze pytanie o utratę włosów [Ośmiałowska 2018].

Kobiety z wczesnym rakiem piersi mają obniżoną jakość życia w porównaniu z kobietami bez raka piersi [Wang 2018, Yu 2018]. W badaniu przekrojowym z 2018 r., przeprowadzonym w 12 prowincjach Chin w latach 2013-2014, jakość życia u pacjentek z rakiem piersi (stadia I-III: 91,1%; stadium IV: 8,9%) porównywano z pacjentkami ze zmianami przedrakowymi. Średni wynik EQ-5D (gdzie zero oznacza śmierć, a 1 oznacza najlepszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia) był istotnie niższy u chorych na raka piersi w porównaniu z chorymi ze zmianami przedrakowymi (odpowiednio 0,781 i 0,887, $p < 0,001$) [Wang 2018].

Wczesny rak piersi wpływa również na niepełnosprawność pacjentów. Pogorszenie niepełnosprawność kończyn górnych, definiowane jako ograniczenie ruchomości barku, obrzęk limfatyczny i ból ramienia lub barku, wiąże się z gorszą jakością życia pacjentów [Chrischilles 2019]. Celem badania Buyukakincak 2014, była ocena jakości życia u chorych operowanych z powodu raka piersi we wczesnym okresie choroby oraz zbadanie jej związku z bólem, siłą uścisku dłoni, niepełnosprawnością i stanem emocjonalnym. Wyniki badania wykazały, że rehabilitacja pacjentek poddanych operacji raka piersi powinna koncentrować się na zmniejszeniu bólu barku i niepełnosprawności, poprawie stanu emocjonalnego i siły

uchwyty dłoni, ponieważ może przyczynić się do poprawy jakości życia tych pacjentów [Buyukakincak 2014].

7 Populacja docelowa

7.1 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla preparatu Verzenios, abemacyklib wskazany jest:

- w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi HR-dodatniego i HER2-ujemnego, z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią,
- w leczeniu kobiet z HR-dodatnim HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku piersi, w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną. W przypadku kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon lutemizujący (LHRH) [CHPL Verzenios].

Proponowany Program Lekowy dla wnioskowanej interwencji obejmuje leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) pacjentów, u których rozpoznano histologicznie raka piersi wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji HER2, wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, po przebytych leczeniu chirurgicznym o założeniu radykalnym polegającym na:

- a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia limfadenektomii, lub
- b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).

Jako wysokie ryzyko nawrotu rozumiane jest:

- ≥ 4 zajęte pachowe węzły chłonne,

albo

- 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
 - średnica guza ≥ 5 cm,
 - stopień złośliwości histologicznej 3.

Populacja w proponowanym Programie Lekowym stanowi populację wnioskowaną i jest zgodna z tą przedstawioną w ChPL dla preparatu Verzenios dla pacjentów w leczeniu uzupełniającym.

8 Interwencja - Verzenios (abemacyklib)

8.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące abemacyklibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Verzenios® oraz danych otrzymanych od Wnioskodawcy [CHPL Verzenios].

Tab. 16. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa międzynarodowa (INN)	abemaciclib
Opatentowane nazwy handlowe	Verzenios
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EF03
Postać	Tabletki powlekane: <ul style="list-style-type: none">• 50 mg (numer GTIN: 05014602500979):<ul style="list-style-type: none">○ 70 tabl.,• 100 mg (numer GTIN: 05014602500986):<ul style="list-style-type: none">○ 70 tabl.,• 150 mg: (numer GTIN: 05014602500993):<ul style="list-style-type: none">○ 70 tabl.,
Substancja czynna	abemaciclibum
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	27.09.2018
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holandia

ATC – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna; INN – międzynarodowa nazwa niezarejestrowana (ang. *international nonproprietary name*)

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

8.2 Mechanizm działania

Abemacyklib jest silnym i wybiórczym inhibitorem zależnych od cyklin kinaz typu 4. i 6. (CDK4 i CDK6), a w analizach enzymatycznych najsilniej hamuje cyklinę D1/CDK4. Abemacyklib uniemożliwia fosforylację białka retinoblastomy (ang. *retinoblastoma protein*, Rb), blokując w cyklu komórkowym przejście od fazy G1 do fazy S podziałów komórkowych, co prowadzi do zahamowania rozrostu guza. W liniach komórkowych raka piersi z dodatnią ekspresją receptora estrogenowego długotrwałe zahamowanie przez abemacyklib miejsca docelowego uniemożliwiało ponowną aktywację procesu fosforylacji Rb, powodując starzenie się i apoptozę komórek. W warunkach *in vitro* linie komórek nowotworowych niewykazujących ekspresji Rb i pozbawionych Rb są na ogół mniej wrażliwe na abemacyklib. W modelach ksenograftu raka piersi abemacyklib podawany bez przerwy raz na dobę w stężeniach znaczących klinicznie sam lub łącznie z lekami przeciwestrogenowymi powodował zmniejszenie rozmiarów zmiany nowotworowej [CHPL Verzenios].

8.3 Zarejestrowane wskazania

Verzenios w skojarzeniu z hormonoterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji HER2, z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu.

Verzenios jest wskazany w leczeniu kobiet chorych na raka piersi wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji HER2, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną [CHPL Verzenios].

U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) [CHPL Verzenios].

8.4 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

8.4.1 Verzenios stosowany w skojarzeniu z terapią hormonalną

Leczenie produktem Verzenios musi być zapoczątkowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [CHPL Verzenios].

Zalecana dawka abemacyklibu to 150 mg dwa razy na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z terapią hormonalną. Informacje dotyczące zalecanego dawkowania leku stosowanego w skojarzeniu w ramach terapii hormonalnej, podano w CHPL tego leku [CHPL Verzenios].

W przypadku raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania, Verzenios należy przyjmować nieprzerwanie przez dwa lata lub do czasu nawrotu choroby albo wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

W przypadku zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, Verzenios powinien być przyjmowany nieprzerwanie, dopóki leczenie przynosi pacjentce korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności [CHPL Verzenios].

Należy pouczyć pacjentkę, aby w przypadku wystąpienia wymiotów lub pominięcia dawki produktu Verzenios, następną dawkę przyjęła w wyznaczonym czasie; nie należy przyjmować dodatkowej dawki [CHPL Verzenios].

8.4.2 Modyfikacja dawki

W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być wymagane przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu, zgodnie z zaleceniami podanymi w tabelach poniżej [CHPL Verzenios].

Tab. 17. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w przypadku działań niepożądanych.

	Dawka produktu Verzenios terapia skojarzona
Zalecana dawka	150 mg dwa razy na dobę
Pierwsza modyfikacja dawki	100 mg dwa razy na dobę
Druga modyfikacja dawki	50 mg dwa razy na dobę

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Verzenios należy wykonać morfologię krwi z rozmazem, po czym kontrolować ją co dwa tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, co miesiąc przez następne dwa miesiące oraz w przypadku wskazań klinicznych. Zalecane jest, aby przed rozpoczęciem leczenia bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. *absolute neutrophil counts*, ANC) wynosiła $\geq 1500/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, a stężenie hemoglobiny $\geq 8\ \text{g/dl}$ [CHPL Verzenios].

Tab. 18. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności hematologicznej.

Objawy toksyczności*#	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1. lub 2.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Stopnia 3.	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 2. lub mniejszego. Zmniejszenie dawki nie jest konieczne.
Stopnia 3. nawracające; lub stopnia 4.	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 2 lub mniejszego. Wznowić podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Pacjentka wymaga podania czynników wzrostu komórek krwi	Wstrzymać dawkowanie abemacyklibu na co najmniej 48 godzin po podaniu ostatniej dawki czynników wzrostu komórek krwi i do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 2. lub mniejszego. Wznowić podawanie od mniejszej dawki, chyba że dawka już została zmniejszona z powodu objawów toksyczności, które spowodowały konieczność zastosowania czynnika wzrostu.

*Klasyfikacja wg Ogólnie Przyjętych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

#ANC: Stopnia 1: ANC < DGN - $1500/\text{mm}^3$; Stopnia 2: ANC 1000 - $<1500/\text{mm}^3$; Stopnia 3: ANC 500 - $<1000/\text{mm}^3$; Stopnia 4: ANC $<500/\text{mm}^3$.

ANC – bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. *absolute neutrophil counts*);
DGN – dolna granicy normy.

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

Po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki należy rozpocząć stosowanie leków przeciwbiegunkowych, takich jak loperamid [CHPL Verzenios].

Tab. 19. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku biegunki.

Objawy toksyczności*	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Stopnia 2.	Jeśli w ciągu 24 godzin objawy toksyczności nie zmniejszą się do stopnia 1. lub mniejszego, należy wstrzymać dawkowanie do czasu ich ustąpienia. Zmniejszenie dawki nie jest konieczne.
Stopnia 2. utrzymujące się lub nawracające po wznowieniu podawania tej samej dawki, pomimo zastosowania leków wspomagających w dawkach maksymalnych	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego. Wznowić podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Stopnia 3. lub 4., albo wymagające hospitalizacji	

*Klasyfikacja wg Ogólnie Przyjętych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Verzenios należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST), po czym kontrolować je co dwa tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, co miesiąc przez następne dwa miesiące oraz w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych [CHPL Verzenios].

Tab. 20. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz.

Objawy toksyczności*	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1. (>GGN - 3,0 x GGN) Stopnia 2. (>3,0-5,0 x GGN)	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Utrzymujące się lub nawracające stopnia 2., albo stopnia 3. (>5,0-20,0 x GGN)	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1. Wznowić podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Stopnia 4. (>20,0 x GGN)	Zakończyć leczenie abemacyklibem.

*Klasyfikacja wg Ogólnie Przyjętych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

GGN – górna granica normy

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

Tab. 21. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP)/zapalenia płuc.

Objawy toksyczności*	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1. lub 2.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Przewlekłe lub nawracające objawy toksyczności stopnia 2. nieustępujące pomimo stosowania maksymalnego leczenia wspomagającego w ciągu 7 dni do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1.	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego. Wznowić podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Stopnia 3. lub 4.	Zakończyć leczenie abemacyklibem.

*Klasyfikacja wg Ogólnie Przyjętych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

Tab. 22. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

Objawy toksyczności*	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania	
Wszystkich stopni (1, 2, 3 lub 4)	Należy wstrzymać dawkowanie i leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Leczenie abemacyklibem można wznowić, gdy pacjent jest w stabilnym stanie klinicznym.
Zaawansowany rak piersi lub rak piersi z przerzutami	
Stopnia 1. lub 2.	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Stopnia 3. lub 4.	Należy wstrzymać dawkowanie i leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Leczenie abemacyklibem można wznowić, gdy pacjent jest w stabilnym stanie klinicznym.

*Klasyfikacja wg Ogólnie Przyjętych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

Tab. 23. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności niehematologicznej (z wyjątkiem biegunki, zwiększenia aktywności aminotransferaz, i choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP)/zapalenia płuc i żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych).

Objawy toksyczności*	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1. lub 2.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Utrzymujące się lub nawracające objawy toksyczności stopnia 2., które pomimo zastosowania maksymalnego leczenia wspomagającego nie zmniejszyły się do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1. w ciągu 7 dni	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego. Wznowić podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Stopnia 3. lub 4.	

*Klasyfikacja wg Ogólnie Przyjętych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

8.4.3 Inhibitory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4. Jeśli nie można unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę abemacyklibu do 100 mg dwa razy na dobę [CHPL Verzenios].

U pacjentek leczonych dawką abemacyklibu zmniejszoną do 100 mg dwa razy na dobę i u których nie można uniknąć jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, należy dodatkowo zmniejszyć dawkę abemacyklibu do 50 mg dwa razy na dobę [CHPL Verzenios].

U pacjentek, u których dawkę abemacyklibu zmniejszono do 50 mg dwa razy na dobę i u których nie można uniknąć jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, można nadal stosować abemacyklib w tej dawce, ściśle monitorując pacjentki pod kątem występowania objawów toksyczności. Ewentualnie można zmniejszyć dawkę abemacyklibu do 50 mg raz na dobę lub odstawić produkt [CHPL Verzenios].

Jeśli odstawiono inhibitor CYP3A4, dawkę abemacyklibu należy zwiększyć do dawki stosowanej przed rozpoczęciem podawania inhibitora CYP3A4 (po upływie czasu odpowiadającego 3-5 okresom półtrwania inhibitora CYP3A4) [CHPL Verzenios].

8.4.4 Szczególne grupy pacjentów

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wiek pacjentki [CHPL Verzenios].

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentek z zaburzeniami czynności nerek o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, modyfikacja dawki nie jest wymagana. Brak jest danych dotyczących stosowania abemacyklibu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z krańcową niewydolnością nerek lub u pacjentek poddawanych dializie. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania abemacyklibu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i ściśle je monitorować pod kątem występowania objawów toksyczności [CHPL Verzenios].

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym (stopień A według klasyfikacji Child Pugh) lub umiarkowanym nasileniu (stopień B według klasyfikacji Child-Pugh) modyfikacja dawki nie jest wymagana. U pacjentek z ciężkimi (stopień C według klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie częstotliwości stosowania do jednego podania na dobę [CHPL Verzenios].

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności abemacyklibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat [CHPL Verzenios].

Dane nie są dostępne [CHPL Verzenios].

8.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną poniżej [CHPL Verzenios]:

- kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna uwodniona, sodu stearylofumarany;
- alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol, talk, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony [CHPL Verzenios].

8.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Neutropenia

U pacjentów otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki neutropenii. U pacjentek, u których wystąpi neutropenia stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki. Przypadki sepsy neutropenicznej zakończone zgonem stwierdzono u <1% pacjentek z rakiem piersi z przerzutami. Pacjentki należy pouczyć, aby zgłaszały wszelkie przypadki gorączki lekarzowi prowadzącemu [CHPL Verzenios].

Zakażenia lub zarażenia pasożytnicze

Zakażenia zgłaszano częściej u pacjentek przyjmujących abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną niż u pacjentek otrzymujących terapię hormonalną. U pacjentek otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki zapalenia płuc bez współwystępującej neutropenii. Zdarzenia zakończone zgonem stwierdzono u <1% pacjentek z rakiem piersi z przerzutami. Pacjentki należy kontrolować w kierunku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych infekcji oraz jeżeli wskazane należy zastosować odpowiednie leczenie [CHPL Verzenios].

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłoszono u pacjentek leczonych abemacyklibem stosowanym łącznie z terapią hormonalną. Należy monitorować pacjentki w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej, a w razie ich wystąpienia zastosować odpowiednie leczenie. W zależności od stopnia zaawansowania ŻChZZ, abemacyklib może wymagać modyfikacji dawki [CHPL Verzenios].

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

U pacjentek otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności ALT i AST. W zależności od stopnia zwiększenia aktywności ALT lub AST konieczna może być modyfikacja dawki abemacyklibu [CHPL Verzenios].

Biegunka

Biegunka jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym. We wszystkich badaniach klinicznych mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia po raz pierwszy biegunki, wynosiła około 6-8 dni, a mediana czasu trwania biegunki wynosiła 79 do 12 dni (stopnia 2.) i 56 do 8 dni (stopnia 3.). Bieguncie może towarzyszyć odwodnienie. Po pojawieniu się pierwszych objawów biegunki należy rozpocząć u pacjentki stosowanie leków

przeciwbiegunkowych, takich jak loperamid, zwiększyć doustną podaż płynów i powiadomić lekarza prowadzącego. U pacjentek, u których wystąpi biegunka stopnia ≥ 2 ., zaleca się modyfikację dawki [CHPL Verzenios].

Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP)/zapalenie płuc

U pacjentów otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki ChŚP/zapalenia płuc. Należy monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów wskazujących na ChŚP/zapalenie płuc i zastosować odpowiednie leczenie. W zależności od stopnia nasilenia ChŚP/zapalenia płuc może być konieczna modyfikacja dawki abemacyklibu. U pacjentów z ChŚP/zapaleniem płuc o nasileniu stopnia 3. lub 4. należy na stałe odstawić abemacyklib [CHPL Verzenios].

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności abemacyklibu [CHPL Verzenios].

Masywny rozsiew z zajęciem narządów mięsaszowych

Nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abemacyklibu u pacjentek z masywnym rozsiewem choroby z zajęciem narządów mięsaszowych (ang. *visceral crisis*) [CHPL Verzenios].

Laktoza

Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem nieprawidłowego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinny przyjmować tego produktu [CHPL Verzenios].

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu” [CHPL Verzenios].

8.7 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

8.7.1 Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę abemacyklibu

Inhibitory CYP3A4

Abemacyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 [CHPL Verzenios].

Podawanie abemacyklibu jednocześnie z inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia stężenia abemacyklibu w osoczu. U chorych na nowotwór w stadium zaawansowanym i (lub) z przerzutami jednoczesne podawanie inhibitora CYP3A4 klarytromycyny spowodowało 3,4-krotne zwiększenie stężenia abemacyklibu w osoczu oraz 2,5-krotne zwiększenie stężenia osoczkowej frakcji niezwiązanej abemacyklibu łącznie z jego aktywnymi metabolitami po korekcie względem mocy [CHPL Verzenios].

Należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 jednocześnie z abemacyklibem. W razie konieczności jednoczesnego podania silnych inhibitorów CYP3A4 należy zmniejszyć

dawkę abemacyklibu, a następnie uważnie monitorować pod kątem objawów toksyczności. Do przykładowych, lecz nie wyłącznych silnych inhibitorów CYP3A4 zalicza się klarytromycynę, itraconazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, posakonazol i worykonazol. Należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego [CHPL Verzenios].

U pacjentek przyjmujących słabe lub umiarkowane inhibitory CYP3A4, nie jest wymagana modyfikacja dawki. Jednakże, należy ściśle monitorować pacjentki w kierunku objawów toksyczności [CHPL Verzenios].

Induktory CYP3A4

Podawanie abemacyklibu jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4 ryfampicyną spowodowało zmniejszenie stężenia abemacyklibu w osoczu o 95% oraz stężenia osoczkowej frakcji niezwiązanej abemacyklibu łącznie z jego aktywnymi metabolitami po korekcie względem mocy o 77% wykazane na podstawie wartości $AUC_{0-\infty}$. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 (takich jak, ale nie wyłącznie: karbamazepiny, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca) ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności abemacyklibu. [CHPL Verzenios].

8.7.2 Wpływ abemacyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Abemacyklib i jego główne aktywne metabolity hamują aktywność nerkowego transportera kationów organicznych typu 2. (ang. *organic cation transporter 2*, OCT2), białka ekstruzji wielolekowej i toksyn (ang. *multidrug and extrusion toxin protein*, MATE) - MATE1 oraz MATE2-K. *In vivo* mogą wystąpić interakcje abemacyklibu ze znaczącymi klinicznie substratami tych transporterów, takimi jak dofetylid lub kreatynina. W badaniu klinicznym interakcji z metforminą (substrat OCT2, MATE1 i 2) podawaną jednocześnie z abemacyklibem w dawce 400 mg odnotowano małe, ale nieistotne klinicznie zwiększenie (37%) stężenia metforminy w osoczu. Stwierdzono, że wynikało to ze zmniejszenia wydzielania nerkowego przy niezmienionej filtracji kłębuszkowej [CHPL Verzenios].

U zdrowych osób podawanie abemacyklibu jednocześnie z substratem glikoproteiny P (P-gp) loperamidem spowodowało zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu o 9% wykazane na podstawie wartości $AUC_{0-\infty}$ i o 35% wykazane na podstawie wartości C_{max} . Nie uznano tego zjawiska za istotne klinicznie. Jednak na podstawie zahamowania aktywności P-gp i białka warunkującego oporność lekową w raku piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) obserwowanego w warunkach *in vitro* po zastosowaniu abemacyklibu ustalono, że w warunkach *in vivo* istnieje możliwość wystąpienia interakcji abemacyklibu z substratami tych transporterów o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak digoksyna lub eteksylan dabigatranu [CHPL Verzenios].

W badaniu klinicznym u chorych na raka piersi nie stwierdzono żadnych znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy abemacyklibem a anastrozolem, fulwestrantem, eksemestanem, letrozolem lub tamoksyfenem [CHPL Verzenios].

Obecnie nie wiadomo, czy abemacyklib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych o działaniu systemowym [CHPL Verzenios].

8.8 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji (np. podwójna bariera mechaniczna) w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 tygodnie po jego zakończeniu [CHPL Verzenios].

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania abemacyklibu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ na rozrodczość. Nie zaleca się stosowania produktu Verzenios w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji [CHPL Verzenios].

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy abemacyklib wydzielany jest do pokarmu kobiecego. Nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla noworodków lub niemowląt. Pacjentki stosujące abemacyklib nie powinny karmić piersią [CHPL Verzenios].

Płodność

Nie jest znany wpływ stosowania abemacyklibu na płodność u ludzi. Chociaż nie odnotowano wpływu na płodność u samców szczurów, cytotoksyczny wpływ na męski układ rozrodczy u myszy, szczurów i psów wskazuje na to, że abemacyklib może powodować zaburzenia płodności u osobników płci męskiej. Nie zaobserwowano niepożądanego wpływu na żeński układ rozrodczy u myszy, szczurów lub psów ani na płodność u samic i wczesny okres rozwoju zarodkowego u szczurów [CHPL Verzenios].

8.9 Działania niepożądane

8.9.1 Zestawienie działań niepożądanych

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są biegunka, zakażenia, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmęczenie, nudności, wymioty, łysienie i zmniejszenie apetytu [CHPL Verzenios].

Wśród najczęstszych działań niepożądanych, zdarzenia stopnia ≥ 3 stanowiły mniej niż 5%, z wyjątkiem neutropenii, leukopenii i biegunki [CHPL Verzenios].

Działania niepożądane w Tab. 24. wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Klasyfikacja częstości występowania jest następująca:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem [CHPL Verzenio].

Tab. 24. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach fazy III dotyczących stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią* (N = 3559)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia [#]		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Leukopenia Niedokrwistość Trombocytopenia Limfopenia [§]		Neutropenia z gorączką [%]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia (apetytu)		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy [^] Zaburzenia smaku [€] Zawroty głowy [€]		
Zaburzenia oka		Zwiększone wydzielanie łez	
Zaburzenia naczyniowe		Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa [€]	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc [¥]	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Nudności Zapalenie jamy ustnej [^]	Niestrawność [^]	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie [€] Świąd [€] Wysypka [€]	Zaburzenia paznokci [^] Suchość skóry [§]	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ostabienie mięśni [§]	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Gorączka [§]		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej [€]		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej [€]		

* Abemacyklib w skojarzeniu z anastrozolem, letrozolem, eksemestanem, tamoksyfenem lub fulwestrantem.

[#]Zakażenia obejmują wszystkie terminy zalecane dla kategorii „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” klasyfikacji układów i narządów.

[§] Występujące często w przypadku raka piersi z przerzutami (MONARCH 2 i MONARCH 3), bardzo często w przypadku wczesnej postaci raka piersi (monarchE).

[%] Uważane za działania niepożądane leku tylko w przypadku raka piersi z przerzutami (MONARCH 2 i MONARCH 3).

[^] Uważane za działania niepożądane leku tylko w przypadku wczesnej postaci raka piersi (monarchE).

[€] Występujące często w przypadku wczesnej postaci raka piersi (monarchE), bardzo często w przypadku raka piersi z przerzutami (MONARCH 2 i MONARCH 3).

^ªDo żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych zalicza się zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną, zakrzepicę zatok żylnych mózgu, zakrzepicę żyły podobojczykowej, zakrzepicę żyły pachowej, zakrzepicę żyły głównej dolnej i zakrzepicę żył miednicy.

[¥] Śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc w przypadku wczesnej postaci raka piersi obejmuje wszystkie zgłoszone terminy zalecane wg terminologii szczegółowej MedDRA dla śródmiąższowej choroby płuc. W przypadku raka piersi w stadium przerzutów zalecane terminy obejmują śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc, zwłóknienie płuc i zarostowe zapalenie oskrzelików.

^ª Uważane za działania niepożądane leku tylko w przypadku raka piersi z przerzutami (MONARCH 2 i MONARCH 3).

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

8.9.2 Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

Neutropenię zgłaszano często we wszystkich badaniach. W badaniu monarchE neutropenię zgłoszono u 45,8% pacjentów. Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono u 19,1% pacjentów otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną, przy czym mediana czasu upływającego do momentu jego wystąpienia wynosiła 30 dni, a mediana czasu upływającego do momentu jego ustąpienia wynosiła 16 dni. Neutropenię z gorączką zgłoszono u 0,3% pacjentów. W badaniach MONARCH 2 i MONARCH 3 neutropenię zgłoszono u (45,1%) pacjentek. Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono u 28,2% pacjentek otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia neutropenii stopnia 3. lub 4., wynosiła od 29 do 33 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jej ustąpienia wynosiła od 11 do 15 dni. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 0,9% pacjentów. U pacjentek, u których wystąpi neutropenia stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki [CHPL Verzenios].

Biegunka

Biegunka była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Częstość jej występowania była największa w pierwszym miesiącu leczenia abemacyklibem i mniejsza w okresie

późniejszym. W badaniu monarchE mediana czasu upływającego do momentu wystąpienia pierwszego epizodu biegunki dowolnego stopnia wyniosła 8 dni. Mediana czasu utrzymywania się biegunki stopnia 2. wynosiła 7 dni, a biegunki stopnia 3. wynosiła 5 dni. W badaniach MONARCH 2 i MONARCH 3 mediana czasu upływającego do momentu wystąpienia pierwszego epizodu biegunki dowolnego stopnia wyniosła około 6 do 8 dni. Mediana czasu trwania biegunki stopnia 2. wynosiła 9 do 12 dni, a biegunki stopnia 3. 6 do 8 dni. Nasilenie biegunki zmniejszało się do poziomu wyjściowego lub do niższego stopnia po zastosowaniu leczenia wspomagającego, na przykład loperamidu i (lub) po modyfikacji dawki [CHPL Verzenios].

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

W badaniu monarchE często zgłaszano podwyższenie aktywności ALT i AST (odpowiednio 12,3% i 11,8%) u pacjentów otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną. Podwyższenie aktywności ALT lub AST stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono odpowiednio u 2,6% i 1,6% pacjentów. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia wzrostu aktywności ALT stopnia 3. lub 4., wynosiła 118 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła 14,5 dnia. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia wzrostu aktywności AST stopnia 3. lub 4., wynosiła 90,5 dnia, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła 11 dni. W badaniach MONARCH 2 i MONARCH 3 często zgłaszano podwyższenie aktywności ALT i AST (odpowiednio 15,1% i 14,2%) u pacjentek otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem. Zwiększenie aktywności ALT lub AST stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono u 6,1% i 4,2% pacjentek. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia zwiększenia aktywności ALT stopnia 3. lub 4., wynosiła od 57 do 61 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła 14 dni. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia wzrostu aktywności AST stopnia 3. lub 4., wynosiła od 71 do 185 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła od 13 do 15 dni. U pacjentek, u których wystąpi zwiększenie aktywności ALT lub AST stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki [CHPL Verzenios].

Kreatynina

Chociaż nie jest to działanie niepożądane, wykazano, że abemacyklib powoduje zwiększenie stężenia kreatyniny. W badaniu monarchE u 99,3% pacjentów nastąpił wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wykryty w badaniach laboratoryjnych), a u 0,5% spośród tych pacjentów stwierdzono wzrost stężenia stopnia 3. lub 4. Wśród pacjentów otrzymujących tylko terapię hormonalną wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wszystkich stopni w badaniach laboratoryjnych) zgłosiło 91,0% osób. W badaniach MONARCH 2 i MONARCH 3 u 98,3% pacjentek nastąpił wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wykryty w badaniach laboratoryjnych), a u 1,9% spośród tych pacjentek stwierdzono wzrost stężenia stopnia 3. lub 4. Wśród pacjentek otrzymujących tylko inhibitor aromatazy lub fulwestrant, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wszystkich stopni w badaniach laboratoryjnych) zgłosiło 78,4% osób. Wykazano, że abemacyklib powoduje zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w wyniku zahamowania aktywności transporterów wydzielania kanalikowego w nerkach bez pogorszenia czynności kłębuszków nerkowych (na podstawie oceny klirensu joheksolu). W badaniach klinicznych zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało w pierwszym miesiącu podawania abemacyklibu, utrzymywało się na stałym podwyższonym poziomie przez cały okres leczenia i ustępowało po zaprzestaniu leczenia, przy czym nie towarzyszyły mu zmiany markerów czynności nerek, takich jak azot

mocznikowy we krwi (BUN), cystatyna C lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej wyliczony na podstawie stężenia cystatyny C [CHPL Verzenios].

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [CHPL Verzenios].

Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania abemacyklibu może wystąpić uczucie zmęczenia i biegunka. Należy zastosować ogólne leczenie objawowe.

8.10 Warunki refundacji dla Verzenios

Niniejszy wniosek zakłada finansowanie produktu leczniczego zawierającego abemacyklib w ramach istniejącego programu lekowego „B.9.FM Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Tab. 25. Warunki refundacji dla abemacyklibu.

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none">• 150 mg w opakowaniu 70 tabl. – ██████████• 100 mg w opakowaniu 70 tabl. – ██████████• 150 mg w opakowaniu 70 tabl. – ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program Lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	1210.0, Abemacyklib
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; PLN – polski złoty.

8.11 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Zgodnie z zapisami art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny stosowany w tym samym lub zbliżonym wskazaniu lub o tym samym przeznaczeniu lub o podobnej skuteczności do leków, które są refundowane w istniejącej grupie limitowej [Ustawa refundacyjna 2011].

W związku z powyższym oraz z uwagi na fakt, iż wnioskodawca wnosi o dodanie nowego wskazania dla produktu leczniczego – abemacyklib (Verzenios), który obecnie jest refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1210.0, Abemacyklib” w katalogu B. „Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego”, założono, iż po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej lek

pozostanie w dotychczasowej grupie limitowej, przy odpłatności dla pacjenta na poziomie 0 PLN.

Obecnie lek objęty wnioskowaniem jest finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej, a niniejszy wniosek zakłada obniżenie dotychczasowej ceny hurtowej brutto (CHB) określonej w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024, która wynosi [redacted] [Obwieszczenie MZ 2024].

Abemacyklib jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania [Ustawa refundacyjna 2011].

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą okoliczności związane z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [Ustawa refundacyjna 2011]. Analiza kliniczna dołączona do wniosku wykazała wyższość abemacyklibu (Verzenios) stosowanego w skojarzeniu z hormonoterapią w porównaniu do hormonoterapii [AKL Verzenios 2024].

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN [Ustawa refundacyjna 2011]. W związku z powyższym, abemacyklib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Cenę zbytu netto abemacyklibu za opakowanie o pojemności 70 tabletek przyjęto na poziomie [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]

Tab. 26. Wnioskowana cena abemacyklibu (bez RSS).

[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]

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa NFZ, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Tab. 27. Wysokość refundacji preparatu abemacyklib [redacted].

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

8.12 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Produkt leczniczy Verzenios (abemacyklib) był przedmiotem obrad Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce przedstawiono poniżej.

Tab. 28. Wcześniejsze stanowiska i rekomendacje Agencji dotyczące terapii abemacyklibem w leczeniu raka piersi.

Nr i data wydania	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2023 z dnia 9 stycznia 2023 r. w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 6/2023 z dnia 10 stycznia 2023 r.</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Verzenios (...) w ramach programu lekowego „Leczenie abemacyklibem wczesnego raka piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu”.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Verzenios (...) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50)” na zaproponowanych warunkach(...) Mając na względzie istotność stanu klinicznego Prezes Agencji rekomenduje ewentualną refundację pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, a także wprowadzenia mechanizmu polegającego na finansowaniu przez wnioskodawcę terapii wszystkich pacjentów włączonych do leczenia ponad liczbę założoną w analizie podstawowej wpływu na budżet.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2019 z dnia 18 listopada 2019 r. w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, (...) w skojarzeniu z fulwestrantem.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 101/2019 z dnia 20 listopada 2019 r.</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500979, • Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500986, • Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500999, <p>w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, w ramach w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia jego ceny.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem we wskazaniu: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p>

Nr i data wydania	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2019 z dnia 18 listopada 2019 r. w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, (...) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 102/2019 z dnia 20 listopada 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Verzenios (...) w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie pod warunkiem obniżenia jego ceny.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy we wskazanym: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p>

8.13 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia uzupełniającego na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>

Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>

Walia - <http://www.awmsg.org/>

Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>

Francja - <http://www.has-sante.fr/>

Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>

Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>

Kanada - <http://www.cadth.ca> oraz <https://www.cda-amc.ca/>

Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Odnaleziono **pozytywne rekomendacje refundacyjne** opierające się na wykazanej w badaniu monarchE znaczącej redukcji ryzyka nawrotu choroby w populacji chorych o wysokim ryzyku nawrotu choroby. Rekomendacje pozytywne z ograniczeniami odnosiły się do warunku poprawy efektywności kosztowej terapii.

Tab. 29. Rekomendacje refundacyjne dla abemacyklibu (Verzenios) w leczeniu uzupełniającym, stan na 19.01.2024

Instytucja, data	Rekomendacja	Komentarz
Wielka Brytania, NICE, 2022	pozytywna	<p>Abemacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią rekomenduje się jako opcję leczenia adjuwantowego u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 4 węzły chłonnych pachowych z przerzutami, lub • 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> o wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm, o stopień złośliwości histologicznej G3. <p>Leczenie adjuwantowe ma na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby nowotworowej po operacji. Standardową strategią w leczeniu adjuwantowym HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, jest chemioterapia, a następnie terapia hormonalna. Abemacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią jest inną opcją leczenia adjuwantowego.</p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują, że leczenie adjuwantowe abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z samą hormonoterapią. Dotyczy to osób, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby, ponieważ nowotwór rozprzestrzenił się do co najmniej 4 węzłów chłonnych lub 1-3 węzłów pachowych, a także występuje 3 stopień złośliwości choroby lub pierwotny guz ma co najmniej 5 cm.</p>
Szkocja, SMC, 2022	pozytywna	<p>Abemacyklib (Verzenios®) został zaakceptowany do użytku w ramach NHS Scotland w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu dorosłych pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, hormonoterapia z użyciem inhibitorów aromataz powinna być skojarzona z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący.</p> <p>W otwartym, randomizowanym badaniu III fazy dodanie abemacyklibu do uzupełniającej terapii hormonalnej poprawiło przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) w porównaniu z samą terapią hormonalną u pacjentek z wczesnym HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi, zajętymi węzłami chłonnymi i wysokim ryzykiem nawrotu. Kohorta pacjentów objętych badaniem z co najmniej 4 zajętymi węzłami chłonnymi pachowymi lub 1-3 zajętymi węzłami chłonnymi pachowymi oraz 3 stopniem złośliwości histologicznej i/lub wielkością guza ≥ 5 cm potwierdziła w praktyce klinicznej dowody dotyczące pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu.</p>
Walia, AWMSG, 2022	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na	-

	publikację oceny NICE.	
Irlandia, NCPE, 2023	pozytywna z ograniczeniami	NCPE rekomenduje rozważenie refundacji abemacyklibu (Verzenios®), jeśli można poprawić efektywność kosztową w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Wskazanie: w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu dorosłych pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu.
Francja, HAS, 2023	pozytywna	Pozytywna opinia o refundacji abemacyklibu w skojarzeniu z terapią hormonalną u dorosłych pacjentów poddawanych leczeniu uzupełniającemu wczesnego raka piersi HR+/HER2-, z zajęciem węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Komitet uważa, że VERZENIOS (abemacyklib) jest lekiem pierwszego rzutu do stosowania w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi z HR+/HER2-, z zajęciem węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Należy pamiętać, że u kobiet w okresie przedmenopauzalnym lub w okresie okołomenopauzalnym leczenie inhibitorem aromatazy w ramach terapii hormonalnej należy łączyć z agonistą LHRH.
Niemcy, G-BA, 2022	pozytywna	Produkt Verzenios, w skojarzeniu z terapią hormonalną, jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym stadium raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych (HR), bez receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) i z przerzutami do węzłów chłonnych, obarczonym wysokim ryzykiem nawrotu.
Australia, PBAC, 2023	pozytywna z ograniczeniami	PBAC zalecił refundację abemacyklibu w skojarzeniu ze standardową uzupełniającą terapią hormonalną w leczeniu HR+/HER2-, inwazyjnego, pooperacyjnego raka piersi we wczesnym stadium, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. PBAC uznał, że przedstawione dowody wykazały znaczącą różnicę w przeżyciu wolnym od choroby inwazyjnej (IDFS) i przeżyciu wolnym od nawrotów odległych (DRFS) w porównaniu z komparatorem (sama hormonoterapia). PBAC uznał również, że wymagane byłoby uzgodnienie dotyczące podziału ryzyka ze względu na ryzyko stosowania leku u pacjentów z mniejszą szansą nawrotu choroby niż określono w proponowanym ograniczeniu.
Kanada, CADTH, 2022	pozytywna z ograniczeniami	CADTH zaleca, aby lek Verzenios w skojarzeniu z terapią hormonalną był refundowany w ramach publicznych planów lekowych w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu choroby na podstawie cech kliniczno-patologicznych i wyniku Ki-67 wynoszącego co najmniej 20%, jeśli spełnione są określone warunki. Lek Verzenios w skojarzeniu z terapią hormonalną powinien być refundowany wyłącznie w przypadku, gdy jest przepisywany przez klinicystów posiadających wiedzę specjalistyczną w zakresie leczenia systemowego i jeśli jego koszt zostanie obniżony.
Kanada, CDA, 2024	Pozytywna z ograniczeniami	Kanadyjska Agencja Leków rekomenduje refundację leku Verzenios w połączeniu z terapią endokrynologiczną dla

		<p>dorosłych pacjentów z wczesnym stadium raka piersi (HR+, HER2-, z przerzutami do węzłów chłonnych), którzy znajdują się w grupie wysokiego ryzyka nawrotu choroby, pod warunkiem spełnienia określonych warunków. Decyzja ta opiera się na dowodach wskazujących, że terapia ta zmniejsza ryzyko nawrotu u pacjentów z wysokim ryzykiem, co może poprawić ich rokowania. Refundacja ma być ograniczona do terapii prowadzonej przez specjalistów w leczeniu systemowym raka oraz uzależniona od obniżenia kosztów leku, co zapewni dostępność przy jednoczesnym racjonalnym wykorzystaniu środków publicznych.</p>
--	--	---

9 Komparatory

W niniejszym rozdziale dokonano wyboru komparatorów dla abemacyklibu na potrzeby pozostałych części raportu HTA oraz przedstawiono charakterystykę wybranych komparatorów.

9.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. ocenianą interwencję należy porównać z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi; [Rozporządzenie MZ]. Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) „komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” [AOTMiT 2016].

Analizowany problem decyzyjny dotyczy **leczenia uzupełniającego (pooperacyjnego) chorych na HR-dodatniego HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu**, z wykorzystaniem abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi (por. rozdz. 3) **leczeniem pierwszego wyboru w rozważanym wskazaniu jest hormonoterapia: tamoksyfen, anastrozol, letrozol oraz eksemestan**. Sposób hormonoterapii u kobiet przed i po menopauzie jest podobny, z tą różnicą, że w przypadku kobiet przed menopauzą wymagane jest wprowadzenie skutecznej supresji jajników.

W przypadku pacjentów z mutacją germinálną *BRCA1/2* zalecana jest także roczna terapia olaparybem.

W odniesieniu do chemioterapii, należy zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi (NCCN 2024) **uzupełniająca chemioterapia zalecana jest na etapie przed wdrożeniem uzupełniającej terapii hormonalnej, a więc we wcześniejszej linii leczenia, tym samym nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji**. Znajduje to również odzwierciedlenie w projekcie badania monarchE, które dopuszczało uprzednie stosowanie chemioterapii, przed zastosowaniem skojarzenia ABE+HT lub HT. Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia na 1 kwietnia 2024 r. w leczeniu uzupełniającym wczesnego hormonozależnego raka piersi refundowane są wymienione leki:

- tamoksyfen (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe; **Nowotwór złośliwy sutka**),
- anastrozol (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, **Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii**),
- letrozol (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, **Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii**),
- olaparyb (wskazanie objęte refundacją w ramach programu lekowego „B.9.FM Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”: Leczenie uzupełniające luminalnego HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi - 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.

Eksemestan refundowany jest w raku piersi dopiero w II rzucie hormonoterapii oraz w hormonozależnym i HER2-ujemnym raku piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu **zaawansowanego** nowotworu, w związku z tym nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.

Według najnowszych europejskich wytycznych ESMO 2024 olaparyb rekomendowany jest u pacjentów z potwierdzoną mutacją *gBRCA1/2*, natomiast w przypadku braku mutacji lub pacjentów niepoddanych testowaniu zaleca się stosowanie abemacyklibu. Zgodnie z wytycznymi testy na obecność mutacji *BRCA1/2* powinny być proponowane pacjentom, którzy spełniają odpowiednie kryteria krajowe i tym, którzy są kandydatami do adjuwantowej terapii olaparybem [ESMO 2024]. W Polsce jednym z zadań Narodowej Strategii Onkologicznej jest „Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe”. W ramach Programu do badania w kierunku wykrycia mutacji *BRCA1* kwalifikują wszystkie pacjentki z rozpoznaniem raka piersi. Natomiast badania na nosicielstwo mutacji *BRCA2* przeprowadza się między innymi u:

- chorych mężczyzn z rozpoznaniem raka piersi,
- chorych w wieku 45 lat lub poniżej 45 lat z rozpoznaniem rakiem piersi, niezależnie od historii rodzinnej,
- chorych z rozpoznaniem rakiem piersi, mających minimum 1 krewnego pierwszego lub drugiego stopnia, u którego rozpoznano raka piersi (raka piersi u mężczyzny), lub minimum 1 krewną pierwszego stopnia lub drugiego stopnia, u której rozpoznano raka jajnika,
- chorych z rozpoznaniem, jednocześnie lub sekwencyjnie, rakiem piersi i rakiem jajnika lub obustronnym rakiem piersi,
- chorych z rozpoznaniem rakiem piersi, mających minimum 1 krewną pierwszego lub drugiego stopnia, u której rozpoznano raka piersi, w tym co najmniej 1 rozpoznanie postawiono poniżej 50 roku życia,
- chorych z rozpoznaniem rakiem piersi, mających 2 krewnie pierwszego lub drugiego stopnia po stronie matki lub po stronie ojca, u których rozpoznano raka piersi - niezależnie od wieku w momencie rozpoznania [Rozporządzenie MZ 2022].

Tym samym, pacjenci potencjalnie kwalifikujący się do leczenia olaparybem będą poddawani badaniom genetycznym i w przypadku obecności mutacji *BRCA1/2* postępowaniem z wyboru jest celowana terapia olaparybem.

Dane epidemiologiczne wskazują, że osoby z mutacjami germinalnymi *BRCA1/2* stanowią marginalną grupę w obrębie populacji pacjentów z HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi, ich odsetek wynosi 1,5-5% [Ballot 2022, Dannehl 2023, Tung 2016].

Stosowanie olaparybu we wnioskowanym wskazaniu dotyczy zatem pojedynczych przypadków chorych z wykazaną mutacją *BRCA1/2*, a abemacyklib nie stanowi technologii

opcjonalnej dla tych pacjentów, bo w przypadku wykrycia mutacji wytyczne kliniczne w pierwszej kolejności zalecają stosowanie leczenia celowanego na konkretny rodzaj mutacji.

Biorąc pod uwagę analizę terapii refundowanych w Polsce oraz zalecenia wytycznych klinicznych komparatorami dla wnioskowanej interwencji są tamoksyfen, anastrozol oraz letrozol.

9.2 Tamoksyfen

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tamoksyfenu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Tamoxifen Sandoz® [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Tab. 30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamoxifen Sandoz®.

Nazwa międzynarodowa (INN)	tamoxifen
Opatentowane nazwy handlowe	Tamoxifen Sandoz®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	przeciwnowotworowe i immunomodulujące, antyestrogeny (kod ATC: L02BA01)
Postać	Tabletka powlekana
Skład jakościowy i ilościowy	Jedna tabletka powlekana zawiera 30,4 mg tamoksyfenu cytrynianu, co odpowiada 20 mg tamoksyfenu
Data dopuszczenia do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 sierpnia 1994 r. Data przedłużenia pozwolenia: 06 maja 2014 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	Pozwolenie nr R/3310
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austria

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Tamoxifen Sandoz]

9.2.1 Mechanizm działania

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

9.2.2 Zarejestrowane wskazania

Tamoksyfen zarejestrowany jest w leczeniu [ChPL Tamoxifen Sandoz]:

- uzupełniającym po pierwotnej terapii raka piersi;
- zaawansowanego raka piersi z przerzutami.

9.2.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Zwykle stosowana dawka dobową tamoksyfenu wynosi 20-40 mg. Dawka 20 mg jest zazwyczaj wystarczająca. Tabletki powlekane należy przyjmować podczas posiłków, połykając je w całości i popijając płynem. Leczenie tamoksyfenem jest zwykle długotrwałe i powinno być prowadzone przez doświadczonych lekarzy onkologów. W leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym zaleca się obecnie co najmniej 5-letnią kurację. Nie ustalono jeszcze optymalnego czasu trwania leczenia [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Dzieci

Tamoxifen Sandoz jest przeciwwskazany u dzieci [ChPL Tamoxifen Sandoz].

9.2.4 Przeciwwskazania

Produkt Tamoxifen Sandoz® jest przeciwwskazany w przypadku [ChPL Tamoxifen Sandoz]:

- nadwrażliwości na tamoksyfen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciężkiej małopłytkowości, leukopenii lub hiperkalcemii;
- ciąży.

Nie stosować u dzieci [ChPL Tamoxifen Sandoz].

9.2.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pewnego odsetka kobiet przed menopauzą otrzymujących tamoksyfen w leczeniu raka piersi następuje zahamowanie menstruacji [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Pacjentki w wieku przed menopauzą należy dokładnie zbadać przed rozpoczęciem leczenia w celu wykluczenia ciąży. Pacjentki należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu w przypadku zajścia w ciążę podczas terapii tamoksyfenem lub w okresie 2 miesięcy po zakończeniu leczenia [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Podczas leczenia tamoksyfenem notowano zwiększoną częstość raka endometrium i mięsaka macicy (głównie mieszane złośliwe guzy pochodzące z przewodów Mullera). Mechanizm powstawania tych zmian nie jest jasny, ale może być związany z estrogenopodobnym działaniem tamoksyfenu. Z powodu podwyższonego ryzyka zmian nowotworowych związanego z leczeniem tamoksyfenem, każdą pacjentkę zgłaszającą nieprawidłowe objawy natury ginekologicznej (takie jak nieregularne krwawienia, upławy, uczucie wzmożonego ciśnienia w miednicy lub ból w obrębie miednicy, a zwłaszcza krwawienia z dróg rodnych) należy niezwłocznie zbadać. Podczas leczenia tamoksyfenem pacjentki z zachowaną macicą powinny w każdym roku poddawać się badaniu ginekologicznemu w kierunku zmian w obrębie śluzówki macicy. O częstości badań ginekologicznych pacjentek z guzami przerzutowymi decyduje lekarz [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Badania kliniczne, w których stosowano tamoksyfen w leczeniu raka piersi, wykazały przypadki rozwoju drugiego raka pierwotnego w miejscu innym niż endometrium i druga

pierś. Nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem tamoksyfenu ani klinicznej istotności tej obserwacji [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Na początku leczenia tamoksyfenem należy wykonać badania okulistyczne. W razie wystąpienia zaburzeń widzenia (zaćma i retinopatia) podczas terapii tamoksyfenem, niezbędne jest pilne badanie okulistyczne, gdyż niektóre zmiany wykryte we wczesnym etapie ustępują po zaprzestaniu leczenia [ChPL Tamoxifen Sandoz].

U pacjentek leczonych tamoksyfenem obserwowano 2-3-krotnie zwiększone ryzyko zakrzepicy żyłnej. Ryzyko to wzrastało w przypadku współistnienia takich czynników, jak otyłość, podeszły wiek i jednocześnie stosowana chemioterapia. U pacjentek z rakiem piersi i czynnikami ryzyka zakrzepicy żyłnej należy rozważyć długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe. Leczenie tamoksyfenem należy przerwać tylko w przypadku, gdy ryzyko zakrzepicy żyłnej spowodowanej leczeniem tamoksyfenem przewyższa korzyści związane z nagłym przerwaniem leczenia. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zakrzepicy żyłnej i o konieczności jak najszybszego zwrócenia się do lekarza w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek objawów zakrzepicy. Należy wówczas przerwać leczenie tamoksyfenem i wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwzakrzepowe [ChPL Tamoxifen Sandoz].

W przypadku zabiegu rekonstrukcji piersi wykonanego w trybie odroczonym z wykorzystaniem techniki mikrochirurgicznej, tamoksyfen może zwiększyć ryzyko powikłań związanych z zaburzeniami mikrokrążenia w płacie skórnym [ChPL Tamoxifen Sandoz].

W literaturze istnieją doniesienia o zmniejszonym stężeniu endoksyfenu (jednego z najistotniejszych czynnych metabolitów tamoksyfenu) w osoczu pacjentów wolno metabolizujących z udziałem izoenzymu CYP2D6 [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących aktywność CYP2D6 może spowodować zmniejszenie stężenia endoksyfenu. Dlatego podczas leczenia tamoksyfenem należy unikać, jeśli jest to możliwe, stosowania silnych inhibitorów izoenzymu CYP2D6 (tj. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna, cynakalcet lub bupropion) [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (włącznie z liczbą płytek krwi), czynności wątroby i stężenia wapnia w surowicy. W przypadkach ciężkiej małopłytkowości, leukopenii lub hiperkalcemii konieczna jest indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz szczególnie uważne monitorowanie stanu pacjentki [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Wyraźnie zwiększone stężenie triglicerydów w trakcie leczenia tamoksyfenem było w większości przypadków związane z zaburzeniami metabolizmu lipidów, jednak kontrolowanie stężenia triglicerydów w surowicy wydaje się uzasadnione [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Dzieci

W niekontrolowanym badaniu z udziałem 28 dziewcząt w wieku od 2 do 10 lat z zespołem McCune'a Albrighta (ang. MAS), którym przez okres do 12 miesięcy podawano 20 mg tamoksyfenu raz na dobę, stwierdzono zwiększenie średniej objętości macicy po 6. miesiącach leczenia i podwojenie jej objętości na końcu rocznego badania. Nie ustalono związku przyczynowego, choć obserwacja odpowiada właściwościom farmakodynamicznym tamoksyfenu [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Podczas stosowania produktu Tamoxifen Sandoz notowano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Podczas przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjenta o możliwych przedmiotowych i podmiotowych objawach oraz ściśle kontrolować, czy nie występują reakcje skórne. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na takie reakcje, produkt Tamoxifen Sandoz należy natychmiast odstawić i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (jeśli właściwe). Jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS lub TEN, po zastosowaniu produktu Tamoxifen Sandoz, nie należy nigdy wznawiać leczenia produktem leczniczym Tamoxifen Sandoz.

U pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym tamoksyfen może wywołać lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego.

9.2.6 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

W trakcie leczenia tamoksyfenem nie należy stosować innych preparatów hormonalnych, zwłaszcza zawierających estrogeny (np. doustne środki antykoncepcyjne), ze względu na możliwe wzajemne osłabienie działania.

Jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i leków hamujących agregację płytek krwi może nasilić ryzyko krwawienia podczas ewentualnej fazy małopłytkowości.

Jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i doustnych leków przeciwzakrzepowych typu kumaryny może prowadzić do znaczącego nasilenia działania antykoagulacyjnego (wydłużenia czasu protrombinowego i zaburzeń krzepnięcia). Stosowanie obu leków wymaga szczególnej kontroli parametrów krzepnięcia i obserwacji stanu pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia.

Jednoczesne zastosowanie aminoglutetimidu może prowadzić do zmniejszenia stężenia tamoksyfenu w osoczu i osłabienia jego działania.

Tamoksyfen i jego główne metabolity są silnymi inhibitorami oksydaz w układzie cytochromu P450. Nieznany jest wpływ tamoksyfenu na metabolizm i wydalanie innych leków cytotoksycznych aktywowanych przez te enzymy (np. cyklofosfoamidu).

Jednoczesne podawanie tamoksyfenu i leków cytotoksycznych zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Nie wykazano większej skuteczności skojarzonego leczenia wspomagającego tamoksyfenem i inhibitorem aromatazy w porównaniu z tamoksyfenem w monoterapii.

Głównym szlakiem metabolizmu tamoksyfenu u ludzi jest proces demetylacji katalizowany przez izoenzym CYP3A4. W piśmiennictwie opisano interakcję farmakokinetyczną tamoksyfenu z ryfampicyną (induktorem CYP3A4), prowadzącą do zmniejszenia stężenia tamoksyfenu w osoczu. Znaczenie tej interakcji nie jest znane.

W piśmiennictwie opisano interakcję farmakokinetyczną z inhibitorami izoenzymu CYP2D6, prowadzącą do zmniejszenia stężenia w osoczu jednej z najważniejszych czynnych postaci leku, endoksyfenu, o 65-75%. W niektórych badaniach notowano zmniejszoną skuteczność tamoksyfenu podczas jednoczesnego stosowania z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI (tj. paroksetyna). Ponieważ nie można wykluczyć zmniejszenia skuteczności

tamoksyfenu, należy unikać jednoczesnego jego stosowania z silnymi inhibitorami CYP2D6 (tj. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna, cynakalcet lub bupropion) [ChPL Tamoxifen Sandoz].

9.2.7 Ciąża i laktacja

Ciąża

Tamoksyfenu nie wolno stosować podczas ciąży. Istnieją nieliczne doniesienia o spontanicznych poronieniach, wadach wrodzonych i obumarciu płodu u kobiet leczonych tamoksyfenem, choć nie ustalono związku przyczynowego. Pacjentki należy poinformować, aby unikały zajścia w ciążę podczas stosowania tamoksyfenu i przez dziewięć miesięcy po zakończeniu leczenia oraz stosowały barierowe lub inne niehormonalne metody zapobiegania ciąży, jeśli są aktywne seksualnie. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć u pacjentki ciążę. Pacjentki należy poinformować, jakie zagrożenie dla płodu może stanowić terapia tamoksyfenem w czasie ciąży lub w ciągu 9 miesięcy od zakończenia leczenia.

Karmienie piersią

Z ograniczonych danych wynika, że produkt leczniczy Tamoxifen Sandoz i jego czynne metabolity są wydzielane i z czasem kumulują się w mleku kobiet karmiących piersią, dlatego nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego w okresie karmienia piersią. Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub o zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Tamoxifen Sandoz należy podjąć uwzględniając znaczenie leczenia matki [ChPL Tamoxifen Sandoz].

9.2.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane na podstawie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 31. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia tamoksyfenem (Tamoxifen Sandoz®).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	przemijająca niedokrwistość	często
	leukopenia, przemijająca małopłytkowość	niezbyt często
	agranulocytoza, neutropenia	rzadko
	ciężka neutropenia i pancytopenia.	Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	hiperkalcemia u pacjentek z przerzutami do kości, zwłaszcza na początku leczenia.	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zatrzymanie płynów	bardzo często
	zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy	często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	ciężka hipertriglicydemia, czasami z zapaleniem trzustki	bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	oszołomienie, ból głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i zaburzenia smaku)	często
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia, tylko częściowo odwracalne, spowodowane zaćmą, zmętnieniem rogówki i (lub) retinopatią. Ryzyko zaćmy zwiększa się wraz z długością leczenia tamoksyfenem.	Często
	neuropatia oczna, zapalenie nerwu ocznego (w nielicznych przypadkach z utratą wzroku)	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	incydenty niedokrwienia mózgu, kurcze nóg, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych i zator tętnicy płucnej, zwłaszcza w terapii skojarzonej z chemioterapeutykami	często
	udar mózgu	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	śródmiażdżowe zapalenie płuc	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	bardzo często
	wymioty, biegunka, zaparcie	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zmiany aktywności enzymów wątrobowych, stłuszczenie wątroby	często
	marskość wątroby	niezbyt często
	zastój żółci, zapalenie wątroby, żółtaczka, martwica komórek wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, niewydolność wątroby. Niektóre przypadki cięższych zaburzeń czynności wątroby kończyły się zgonem	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka skórna (w tym rzadko rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona lub pęcherzyca)	bardzo często
	łysienie, reakcje nadwrażliwości, w tym rzadko obrzęk naczynioruchowy	często
	zapalenie naczyń skórnych, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	rzadko
	skórna postać tocznia rumieniowatego	bardzo rzadko
	zaostrenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni	często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	upławy, nieregularne cykle miesięczkowe aż do całkowitego zahamowania miesiączkowania u pacjentek przed menopauzą, krwawienie z dróg rodnych	bardzo często
	świąd sromu, mięśniaki macicy, proliferacyjne zmiany endometrium (neoplazja, hiperplazja i polipy endometrium, rzadko endometrioza)*	często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	rak endometrium	niezbyt często
	powiększenie torbieli jajników, mięsak macicy (najczęściej mieszane złośliwe guzy pochodzące z przewodów Mullera), polipy bony śluzowej macicy	rzadko
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	porfiria skórna późna	bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uderzenia gorąca, częściowo w wyniku przeciwestrogenowego działania tamoksyfenu, zmęczenie	bardzo często
	w początkowym okresie leczenia ból kości i ból w okolicy tkanki objętej chorobą.	rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	nawrót objawów popromiennych	bardzo rzadko

* Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, ryzyko raka endometrium wzrasta 2-4-krotnie wraz z wydłużeniem czasu leczenia tamoksyfenem w porównaniu z kobietami nieleczonymi tamoksyfenem.

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Tamoxifen Sandoz]

9.3 Anastrozol

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące anastrozolu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Egistrozol® [ChPL Egistrozol].

Tab. 32. Charakterystyka Produktu Leczniczego Egistrozol®.

Nazwa międzynarodowa (INN)	anastrozole
Opatentowane nazwy handlowe	Egistrozol®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	antagoniści hormonów i leki pokrewne, inhibitory aromatazy (kod ATC: L02B G03)
Postać	tabletki powlekane
Skład jakościowy i ilościowy	każda tabletki zawiera 1 mg anastrozolu
Data dopuszczenia do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 stycznia 2013 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	Pozwolenie nr: 14251
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Egis Pharmaceuticals PLC 1106 Keresztúri út 30-38. Budapest Węgry

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Egistrozol]

9.3.1 Mechanizm działania

Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie wytwarzany w tkankach obwodowych w wyniku przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron jest następnie przekształcany w estradiol. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi korzystne działanie wywołuje zmniejszenie stężenia krążącego estradiolu. Stosując bardzo czuły test stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie anastrozolu w dawce 1 mg na dobę powoduje zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80%. Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej. Anastrozol podawany w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu mierzone przed lub po standardowym teście prowokacyjnym ACTH. Dlatego nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów [ChPL Egistrozol].

9.3.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt Egistrozol® jest wskazany do stosowania w [ChPL Egistrozol]:

- leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu;
- leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu;
- leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu, po 2 do 3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.

9.3.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Dorośle pacjentki, w tym w podeszłym wieku:

Jedna tabletkę powlekana (1 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę.

U pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu, zaleca się hormonalne leczenie uzupełniające przez 5 lat.

Dzieci:

Egistrozol nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Zaburzenia czynności nerek:

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. W przypadku stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność

Zaburzenia czynności wątroby:

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodną niewydolnością wątroby. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby [ChPL Egistrozol].

9.3.4 Przeciwwskazania

Produkt Egistrozol® jest przeciwwskazany [ChPL Egistrozol]:

- u pacjentek w okresie ciąży i karmienia piersią,
- u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

9.3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Egistrozol nie powinien być stosowany u pacjentek przed menopauzą. W przypadku wątpliwości dotyczących stanu hormonalnego pacjentek należy wykonać oznaczenie stężenia hormonów: hormonu luteinizującego (ang. luteinizing hormone - LH), hormonu folikulotropowego (ang. follicle stimulating hormone - FSH) i estradiolu w celu potwierdzenia menopauzy. Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Egistrozol z analogami LHRH.

Należy unikać jednoczesnego stosowania tamoksyfenu lub leków zawierających estrogeny z produktem leczniczym Egistrozol, ponieważ zmniejsza to jego działanie farmakologiczne.

Wpływ na gęstość mineralną kości

Egistrozol powoduje zmniejszenie stężeń estrogenów we krwi i może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Dlatego u niektórych pacjentek może się zwiększyć ryzyko złamań kości. Kobiety z rozpoznaną osteoporozą lub ryzykiem wystąpienia

osteoporozy powinny mieć wykonane badanie densytometryczne kości przed rozpoczęciem leczenia. Badanie to należy regularnie powtarzać podczas leczenia. Jeżeli istnieją wskazania, należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i regularnie monitorować ich skuteczność. Należy rozważyć zastosowanie swoistych leków, np. bisfosfonianów, które mogą zahamować utratę substancji mineralnych spowodowaną przez stosowanie produktu leczniczego Egistrozol u pacjentek po menopauzie.

Zaburzenia czynności wątroby

Egistrozol nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentek z niewydolnością wątroby może się zwiększyć ekspozycja na anastrozol. Podczas stosowania produktu leczniczego Egistrozol u pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność. Leczenie powinno być oparte na ocenie korzyści i ryzyka u określonej pacjentki.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Egistrozol nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie zwiększa się ekspozycja na anastrozol (GFR<30 ml/min). U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek produkt leczniczy Egistrozol należy stosować ostrożnie.

Dzieci i młodzież

Egistrozol nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów. Egistrozol nie powinien być stosowany u chłopców z niedoborem hormonu wzrostu w połączeniu z terapią hormonem wzrostu. W głównym badaniu klinicznym nie wykazano skuteczności i nie ustalono bezpieczeństwa stosowania. Ponieważ anastrozol zmniejsza stężenie estradiolu, produktu leczniczego Egistrozol nie wolno stosować u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu jako uzupełnienia leczenia hormonem wzrostu. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży są niedostępne.

Laktoza

Egistrozol zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozygalaktozy.

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu” [ChPL Egistrozol].

9.3.6 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Anastrozol hamuje *in vitro* aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C8/9 i 3A4. Badania kliniczne z fenazonem i warfaryną wykazały, że anastrozol w dawce 1 mg nie hamował znacząco metabolizmu fenazonu oraz R- i S-warfaryny, co wskazuje, że jednoczesne podawanie produktu leczniczego Egistrozol z innymi produktami leczniczymi prawdopodobnie nie spowoduje klinicznie istotnych interakcji lekowych z udziałem izoenzymów CYP. Enzymy biorące udział w procesie metabolizmu anastrozolu nie zostały zidentyfikowane. Cymetydyna, która jest słabym niespecyficznym inhibitorem izoenzymów CYP, nie ma wpływu na stężenie anastrozolu w osoczu. Nie jest znany wpływ silnych inhibitorów CYP. W

analizie danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku nie stwierdzono występowania interakcji u pacjentek zażywających jednocześnie Egistrozol i inne, często stosowane produkty lecznicze. Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji z bisfosfonianami. Należy unikać jednoczesnego stosowania tamoksyfenu lub leków zawierających estrogeny z produktem leczniczym Egistrozol, ponieważ zmniejsza to jego działanie farmakologiczne [ChPL Egistrozol].

9.3.7 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie ma danych na temat stosowania anastrozolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość. Produkt leczniczy Egistrozol jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma danych na temat stosowania produktu leczniczego Egistrozol w okresie karmienia piersią. Produkt Egistrozol jest przeciwwskazany u kobiet w okresie karmienia piersią [ChPL Egistrozol].

9.3.8 Działania niepożądane

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane z podaną poniżej częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, pokrzywka, bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osłabienie [ChPL Egistrozol].

Tab. 33. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia anastrozolem (Egistrozol®).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja, hipercholesterolemia	Często
	Hiperkalcemia (z towarzyszącym zwiększeniem Stężenia parathormonu lub bez)	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Senność, zespół cieśni nadgarstka*, zaburzenia czucia a (w tym parestezje, utrata smaku i zaburzeń smaku)	Często
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często
	Biegunka, wymioty	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej (ALAT) i aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w surowicy	Często
	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (gamma-GT) i stężenia bilirubiny w surowicy, zapalenie wątroby	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
	Przerzedzenie włosów (łysienie), reakcje alergiczne	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
	Rumień wielopostaciowy, reakcje anafilaktoidalne, zapalenie naczyń skórnych, w tym przypadki płamicy Henocha i Schönleina**	Rzadko
	Zespół Stevensa i Johnsona, obrzęk naczynioruchowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osteoporoza	Bardzo często
	Bóle kości, bóle mięśni	Często
	Palec trzaskający	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Suchość pochwy, krwawienia z pochwy***	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ostabienie	Bardzo często

* Przypadki zespołu cieśni nadgarstka zgłaszane były w większej liczbie u pacjentek przyjmujących anastrozol w trakcie badań klinicznych niż u tych przyjmujących tamoksyfen. Jednak większość tych zdarzeń występowała u pacjentek z możliwymi do zidentyfikowania czynnikami ryzyka tego schorzenia.

** Zapalenie naczyń skórnych i przypadki płamicy Henocha i Schönleina nie były obserwowane u pacjentek w badaniu ATAC, dlatego częstość tego zdarzenia można określić jako „rzadko” (> 0,01%, <0,1%) w oparciu o najmniej korzystną wartość estymacji punktowej.

*** Krwawienia z pochwy obserwowano często, zwykle u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, podczas pierwszych kilku tygodni po zmianie terapii wcześniejszej z hormonalnej na terapię anastrozolem. Jeśli krwawienie się przedłuża należy rozważyć zmianę leczenia.

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Egistrozol]

9.4 Letrozol

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące letrozolu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Letrozole Bluefish® [ChPL Letrozole Bluefish].

Tab. 34. Charakterystyka Produktu Leczniczego Letrozole Bluefish®.

Nazwa międzynarodowa (INN)	letrozole
Opatentowane nazwy handlowe	Letrozole Bluefish®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Leczenie endokrynologiczne. Antagoniści hormonów i ich pochodne: inhibitor aromatazy. (kod ATC: L02B G04)
Postać	tabletki powlekane
Skład jakościowy i ilościowy	każda tabletki zawiera 2,5 mg letrozolu
Data dopuszczenia do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 czerwca 2010 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lipca 2015 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	Pozwolenie nr: 17025
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O. Box 49013, 100 28 Stockholm, Szwecja

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Letrozole Bluefish]

9.4.1 Mechanizm działania

Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez estrogeny jest warunkiem wstępnym odpowiedzi na leczenie w przypadkach, gdy tkanka nowotworowa jest zależna od obecności estrogenów i gdy stosuje się leczenie endokrynologiczne. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu aromatazy, który przekształca androgeny nadnerczowe - przede wszystkim androstenedion i testosteron - w estron i estradiol. W związku z tym zatrzymanie biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej może być osiągnięte przez wybiórcze zahamowanie enzymu aromatazy. Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazę poprzez konkurencyjne wiązanie się z hemem aromatazy-cytochromu P450, co prowadzi do zmniejszenia biosyntezy estronu we wszystkich tkankach, w których jest obecny [ChPL Letrozole Bluefish].

U zdrowych kobiet po menopauzie podawanie pojedynczych dawek 0,1, 0,5 i 2,5 mg letrozolu prowadzi do obniżenia stężenia estronu i estradiolu w surowicy o odpowiednio 75-78% i 78% w stosunku do wyjściowych. Maksymalne obniżenie uzyskuje się w ciągu 48-78 h [ChPL Letrozole Bluefish].

U pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi dawki dobowe od 0,1 do 5 mg obniżają stężenia estradiolu, estronu i siarczanu estronu w osoczu o 75-95% w porównaniu do stanu wyjściowego u wszystkich leczonych pacjentek. Przy dawkach 0,5 mg i większych w wielu przypadkach oznaczane wartości stężenia estronu i siarczanu estronu nie sięgają

granicy wykrywalności, co wskazuje na większy stopień zahamowania syntezy estrogenów po stosowaniu tych dawek. Zahamowanie syntezy estrogenów utrzymywało się w całym okresie leczenia u wszystkich tych pacjentek [ChPL Letrozole Bluefish].

Letrozol wykazuje dużą specyficzną hamowanie aktywności aromatazy. Nie zaobserwowano zaburzenia nadnerczowej produkcji steroidów. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian stężenia kortyzolu, aldosteronu, 11-deoksykortyzolu, 17-hydroksyprogesteronu i ACTH w osoczu lub aktywności reniny w osoczu wśród pacjentek po menopauzie leczonych dawką dobową letrozolu od 0,1 do 5 mg. Test stymulacji ACTH wykonany po 6 i 12 tygodniach leczenia dawkami dobowymi 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2,5 i 5 mg nie wskazywał jakiegokolwiek zmniejszenia wytwarzania aldosteronu lub kortyzolu. W związku z tym nie jest konieczna suplementacja glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów [ChPL Letrozole Bluefish].

Nie stwierdzono zmian stężenia androgenów (androstenedionu i testosteronu) w osoczu, u zdrowych kobiet po menopauzie, po podaniu pojedynczych dawek 0,1, 0,5 i 2,5 mg letrozolu ani zmian stężenia androstenedionu w osoczu wśród pacjentek po menopauzie leczonych dawkami dobowymi od 0,1 to 5 mg leku, co wskazuje na to, że blokada biosyntezy estrogenów nie prowadzi do kumulacji prekursorów androgenów. U pacjentek letrozol nie zmienia stężeń LH i FSH w osoczu ani czynności tarczycy ocenianej na podstawie oznaczeń TSH i T₄ oraz testu wychwyty T₃ [ChPL Letrozole Bluefish].

9.4.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie uzupełniające raka piersi z receptorami dla hormonów we wczesnym stadium zaawansowania, u kobiet po menopauzie [ChPL Letrozole Bluefish].

Przedłużenie leczenia uzupełniającego hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat, u kobiet po menopauzie [ChPL Letrozole Bluefish].

Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie [ChPL Letrozole Bluefish].

Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie fizjologicznej lub wywołanej sztucznie, u których nastąpił nawrót lub progresja choroby nowotworowej, a które wcześniej były leczone lekami o działaniu przeciwestrogenowym [ChPL Letrozole Bluefish].

Leczenie neoadjuwantowe HER-2-ujemnego raka piersi z receptorami dla hormonów u kobiet po menopauzie, u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana [ChPL Letrozole Bluefish].

Nie wykazano skuteczności stosowania leku u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów dla hormonów [ChPL Letrozole Bluefish].

9.4.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku

Zalecana dawka produktu Letrozole Bluefish wynosi 2,5 mg raz na dobę. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek w podeszłym wieku. U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami leczenie produktem Letrozole Bluefish należy prowadzić do czasu pojawienia się dowodów świadczących o wyraźnej progresji procesu nowotworowego. W terapii uzupełniającej i przedłużonym leczeniu uzupełniającym, leczenie produktem Letrozole Bluefish należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu nowotworu, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpi jako pierwsze. W leczeniu uzupełniającym można także rozważyć schemat leczenia sekwencyjnego (letrozol przez 2 lata, a następnie tamoksyfen przez 3 lata).

W terapii neoadjuwantowej leczenie produktem Letrozole Bluefish może być kontynuowane przez 4 do 8 miesięcy w celu uzyskania optymalnego zmniejszenia nowotworu. Jeśli nie ma wystarczającej odpowiedzi, należy zaprzestać leczenia produktem Letrozole Bluefish oraz wyznaczyć termin operacji i (lub) omówić z pacjentką dalsze możliwości leczenia [ChPL Letrozole Bluefish].

Dzieci i młodzież

Produkt Letrozole Bluefish nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Letrozole Bluefish u dzieci i młodzieży w wieku do 17 lat. Dostępne są ograniczone dane i nie ma zaleceń dotyczących dawkowania [ChPL Letrozole Bluefish].

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu Letrozole Bluefish u pacjentek z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 10 ml/min. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące dawkowania u pacjentek z niewydolnością nerek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu Letrozole Bluefish u pacjentek z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A lub B wg Child-Pugh). Brak wystarczających danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentki z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) wymagają ścisłej kontroli [ChPL Letrozole Bluefish].

9.4.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stan endokrynologiczny przed menopauzą, ciąża, karmienie piersią [ChPL Letrozole Bluefish].

9.4.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentek, u których nie wiadomo, czy znajdują się w okresie pomenopauzalnym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Letrozole Bluefish należy zbadać stężenie hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i (lub) estradiolu. Produkt Letrozole Bluefish mogą otrzymywać wyłącznie kobiety po menopauzie [ChPL Letrozole Bluefish].

Nie badano stosowania letrozolu u wystarczającej liczby pacjentek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min. Przed podaniem letrozolu należy dokładnie rozważyć u tych pacjentek potencjalny stosunek ryzyka do korzyści [ChPL Letrozole Bluefish].

U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh), AUC i okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji były około dwa razy większe w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. Takie pacjentki powinny dlatego pozostawać pod ścisłym nadzorem [ChPL Letrozole Bluefish].

Produkt Letrozole Bluefish jest lekiem silnie zmniejszającym stężenie estrogenu. Kobiety z osteoporozą i (lub) złamaniami w wywiadzie lub też będące w grupie zwiększonego ryzyka osteoporozy powinny mieć obowiązkowo wykonane badanie gęstości kości przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużenia leczenia uzupełniającego, a w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia letrozolem powinny być monitorowane. Kiedy to właściwe, należy wdrożyć i uważnie monitorować odpowiednie leczenie lub profilaktykę osteoporozy. W terapii uzupełniającej można również rozważyć schemat leczenia sekwencyjnego (2 lata leczenia letrozolem, a następnie 3 lata leczenia tamoksyfenem), w zależności od profilu bezpieczeństwa u danej pacjentki [ChPL Letrozole Bluefish].

Może wystąpić zapalenie i zerwanie (rzadko) ścięgna. Należy starannie kontrolować stan zdrowia pacjentek i zastosować odpowiednie środki (np. unieruchomienie) dotyczące zajętego ścięgna [ChPL Letrozole Bluefish].

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Letrozole Bluefish z tamoksyfenem, innymi lekami przeciwestrogenowymi lub lekami zawierającymi estrogen, ponieważ substancje te mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu [ChPL Letrozole Bluefish].

Ponieważ tabletki zawierają laktozę, produkt Letrozole Bluefish nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [ChPL Letrozole Bluefish].

9.4.6 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Letrozol jest częściowo metabolizowany z udziałem CYP2A6 i CYP3A4. Cymetydyna, słaby, niespecyficzny inhibitor enzymów CYP450 nie miała wpływu na stężenia letrozolu w osoczu. Wpływ silnych inhibitorów CYP450 nie jest znany [ChPL Letrozole Bluefish].

Dotychczas nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu letrozolu w skojarzeniu z estrogenami lub innymi lekami przeciwnowotworowymi, z wyjątkiem tamoksyfenu. Tamoksyfen, inne leki przeciwestrogenowe lub leki zawierające estrogeny mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu. Wykazano ponadto, że jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i letrozolu powoduje znaczne zmniejszenie stężenia letrozolu w osoczu [ChPL Letrozole Bluefish].

Należy unikać jednoczesnego stosowania letrozolu z tamoksyfenem, innymi lekami przeciwestrogenowymi lub estrogenami [ChPL Letrozole Bluefish].

Letrozol hamuje w warunkach *in vitro* izoenzym 2A6 cytochromu P450 i, umiarkowanie, izoenzym 2C19, ale znaczenie kliniczne tego wpływu jest nieznanne. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które są eliminowane głównie przez te izoenzymy i które mają wąski indeks terapeutyczny (np. fenytoina, kłopidogrel) [ChPL Letrozole Bluefish].

9.4.7 Cięża i laktacja

Kobiety w okresie okołomenopauzalnym lub rozrodczym

Produkt Letrozole Bluefish powinien być stosowany wyłącznie u kobiet, u których jednoznacznie potwierdzono, że są one po menopauzie. Z uwagi na doniesienia o wznowieniu czynności jajników u pacjentek podczas leczenia letrozolem mimo jednoznacznie stwierdzonego stanu pomenopauzalnego w chwili rozpoczynania terapii, lekarz powinien omówić z pacjentką odpowiednie metody antykoncepcji, gdy jest to konieczne. [ChPL Letrozole Bluefish].

Ciąża

Na podstawie danych dotyczących stosowania u ludzi, u których występowały pojedyncze przypadki wad rozwojowych (sklejenie warg sromowych, obojnacze narządy płciowe), produkt Letrozole Bluefish może powodować wady wrodzone, gdy jest stosowany w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.

Produkt Letrozole Bluefish jest przeciwwskazany do stosowania podczas ciąży [ChPL Letrozole Bluefish].

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy letrozol i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt.

Produkt Letrozole Bluefish jest przeciwwskazany do stosowania podczas laktacji [ChPL Letrozole Bluefish].

9.4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych letrozolu została ustalona głównie na podstawie danych z badań klinicznych. Działania niepożądane wystąpiły maksymalnie u około jednej trzeciej pacjentek otrzymujących letrozol w leczeniu nowotworu z przerzutami oraz u około 80% pacjentek poddanych leczeniu uzupełniającemu i przedłużonemu leczeniu uzupełniającemu. Większość działań niepożądanych wystąpiło w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były uderzenia gorąca, hypercholesterolemia, bóle stawów, zmęczenie, nasilone pocenie i nudności. 5 Ponadto, ważnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po zastosowaniu letrozolu są: zdarzenia w obrębie kośćca takie jak osteoporoza i (lub) złamania kości oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zdarzenia mózgowo-naczyniowe i zakrzepowo-zatorowe).

Częstość występowania działań niepożądanych letrozolu została ustalona głównie na podstawie danych z badań klinicznych. Następujące działania niepożądane (wymienione w Tab. 35.) zgłaszane były w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu letrozolu do obrotu. Reakcje niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności). Zastosowano następującą skalę [ChPL Letrozole Bluefish]:

- bardzo często: $\geq 10\%$;
- często: od $\geq 1\%$ do $< 10\%$;

- niezbyt często: od $\geq 0,1\%$ do $< 1\%$;
- rzadko: od $\geq 0,01\%$ do $< 0,1\%$;
- bardzo rzadko: $< 0,01\%$,
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 35. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia letrozolem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia układu moczowego	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ból nowotworowy ¹	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia	Bardzo często
	Jadłowstręt, wzmożony apetyt	Często
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Często
	Lęk, w tym nerwowość, drażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Często
	Senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, nieprawidłowe odczuwanie bodźców, w tym parestezje i niedoczulica, zaburzenia smaku, udar naczyniowo-mózgowy, zespół cieśni nadgarstka	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca ¹	Często
	Tachykardia, incydenty niedokrwienia serca (w tym nowe przypadki lub nasilenie już istniejącej dławicy piersiowej, dławica wymagająca leczenia chirurgicznego, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego)	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Bardzo często
	Nadciśnienie tętnicze	Często
	Zakrzepowe zapalenie żył, w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich,	Niezbyt często
	Zator płuc, zakrzepica tętnicza, udar niedokrwienny mózgu	Rzadko
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, niestrawność ¹ , zaparcia, ból brzucha, biegunka	Często
	Suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ¹	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia i żółtaczka	Niezbyt często
	Zapalenie wątroby	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zwiększona potliwość	Bardzo często
	Łysienie, wysypka, w tym wysypka rumieniowa, grudkowo-krostkowa, łuszczycopodobna i pęcherzykowa, suchość skóry	Często
	Świąd, pokrzywka	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy, toksyczna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy	Nieznane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe	Bardzo często
	Bóle mięśniowe, bóle kostne ¹ , osteoporoza, złamania kości, zapalenie stawów	Często
	Zapalenie ścięgna	Niezbyt często
	Zerwanie ścięgna	Rzadko
	Palec trzaskający	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększona częstość oddawania moczu	Niezbyt często
	Krwawienie z pochwy	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Uplawy, suchość pochwy, ból piersi	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, w tym osłabienie, złe samopoczucie ogólne	Bardzo często
	Obrzęki obwodowe, ból w klatce piersiowej	Często
	Obrzęki uogólnione, suchość błon śluzowych, zwiększone pragnienie, gorączka	Niezbyt często
Badania	Zwiększenie masy ciała	Często
	Zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często

¹ Działania niepożądane leku zgłaszane tylko w leczeniu nowotworów z przerzutami.

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Letrozole Bluefish]

10 Oceniane punkty końcowe

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z opinią ekspertów (Konsultant Krajowy oraz Konsultant Wojewódzka) odnośnie leczenia wczesnego raka piersi, ***u pacjentek po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy, głównym celem dalszego leczenia jest uniknięcie wystąpienia przerzutów odległych. Przejście choroby w stadium rozsiewu prowadzi nieuchronnie do stałego pogarszania sprawności przerzutów odległych, znaczącego obniżenia jakości życia, a ostatecznie do przedwczesnego zgonu chorego*** [RDTL Nerlynx].

Kolejny ekspert wskazał, że ***u chorych po radykalnym leczeniu miejscowym, leczenie uzupełniające (adjuwantowe) ma na celu przede wszystkim zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w postaci przerzutów. Uogólnienie nowotworu nieuchronnie prowadzi do zgonu, dlatego też ta forma terapii ma kluczowe znaczenie dla przyszłości leczonych pacjentek*** [RDTL Nerlynx].

W ocenie leczenia pooperacyjnego raka piersi w stadium I, II, i IIIA, u pacjentów, u których wycięto wszystkie możliwe do zidentyfikowania guzy jako punkt surogatowy stosuje się **czas przeżycia wolnego od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*)**. DFS określa odsetek pacjentów bez nawrotu choroby. Zakładając, że nawrót choroby jest czynnikiem prognostycznym zgonu w dłuższym czasie, DFS może służyć jako wczesny wskaźnik poprawy przeżycia. Zastosowanie w tym przypadku punktu surogatowego jest uzasadnione, ponieważ stosunkowo długi przewidywany czas przeżycia chorych, nawet tych z nawrotem przerzutów po leczeniu w badaniach adjuwantowych, może sprawić, że minie bardzo długi okres, zanim będzie można wiarygodnie potwierdzić poprawę OS. Stosowanie wyłącznie OS jako pierwszorzędowego punktu końcowego mogłoby spowolnić rozwój nowych innowacyjnych terapii [Hudis 2007].

DFS jest pierwszorzędowym punktem końcowym w wielu dużych adjuwantowych badaniach klinicznych nad rakiem piersi i zwykle obejmuje nawrót miejscowy, regionalny lub przerzuty odległe. Część pacjentów w badaniach klinicznych umiera z nieznanymi przyczyn, które

mogą, ale nie muszą być związane z rakiem piersi, w związku z tym zgon z dowolnej przyczyny również jest często uwzględniany w DFS [Hudis 2007].

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS, ang. *Invasive Disease Free Survival*) jest złożonym punktem końcowym stosowanym w badaniach adjuwantowych dotyczących raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania. IDFS może obejmować następujące zdarzenia:

- nawrót ipsilateralny miejscowo regionalnego inwazyjnego raka piersi,
- nawrót regionalnego inwazyjnego raka piersi,
- nawrót odległy,
- zgon z dowolnej przyczyny, w tym z powodu raka piersi, raka w innych lokalizacjach lub zgon z nieznanego przyczyny,
- obustronny inwazyjny rak piersi,
- następny pierwotny rak inwazyjny poza piersią (ang. *second primary nonbreast invasive cancer*) [Hudis 2007].

Mając na uwadze powyższe wytyczne, cele terapeutyczne wskazywane przez ekspertów jako specyficzne dla adjuwantowej terapii wczesnego raka piersi oraz kliniczne uwarunkowania pozyskania danych, ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS),
- przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- jakość życia pacjentów.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenie niepożądane,
- poważne zdarzenie niepożądane,
- zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
- przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

11 Aneks 1. Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji

Jakość naukowych dowodów:

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

Kategorie rekomendacji:

- A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce.
- B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.
- C – Wskazania określane indywidualnie [PTOK 2020].

Skala Oksfordzka

W Tab. 36 przedstawiono poziomy dowodu, a w Tab. 37. kryteria rekomendacyjne według Skali Oksfordzkiej.

Tab. 36. Poziomy dowodu według Skali Oksfordzkiej.

Poziom	Leczenie/prewencja, etiologia/skutek	Rokowanie
1a	Przegląd systematyczny (jednorodny) badań klinicznych z losowym doбором i grupą kontrolną.	Przegląd systematyczny (jednorodny) prognostycznych badań kohortowych (ang. <i>inception cohort</i>); zasada decyzji klinicznej potwierdzona w różnych populacjach.
1b	Badania kliniczne z losowym doбором i grupą kontrolną (z wąskim przedziałem ufności).	Prognostyczne badania kohortowe z nadzorem po badaniu u $\geq 80\%$ uczestników, zasada decyzji klinicznej potwierdzona w jednej populacji.
1c	Każde lub żadne.	Każda lub żadna seria przypadków.
2a	Przegląd systematyczny (jednorodny) badań kohortowych.	Przegląd systematyczny (jednorodny) albo retrospektywnych badań kohortowych lub nieleczonych grup kontrolnych w badaniach klinicznych z losowym doбором.
2b	Badanie kohortowe (włączając w to niskiej jakości badania kliniczne z losowym doбором, np. nadzór po badaniu u $< 80\%$ uczestników).	Retrospektywne badania kohortowe lub nadzór nieleczonej grupy kontrolnej pacjentów w badaniu klinicznym z losowym doбором; pochodnej decyzji klinicznej lub potwierdzonej tylko metodą rozdzielnej próby.

Poziom	Leczenie/prewencja, etiologia/skutek	Rokowanie
2c	Badania typu „ <i>outcomes research</i> ” lub badania ekologiczne.	Badania typu „ <i>outcomes research</i> ”.
3a	Przegląd systematyczny (jednorodny) badań kliniczno-kontrolnych.	–
3b	Badanie kliniczno-kontrolne.	–
4	Seria przypadków (oraz niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne).	Seria przypadków (oraz niskiej jakości prognostyczne badania kohortowe)
5	Opinia ekspertów bez krytycznej oceny lub opierająca się o wiedzę podstawową.	Opinia ekspertów bez krytycznej oceny lub opierająca się o wiedzę podstawową.

Opracowano na podstawie [Oxford Centre for EBM]

Tab. 37. Kryteria rekomendacyjne w Skali Oksfordzkiej.

Dowód	Opis
Poziom A	Rekomendacja na podstawie badań z poziomu 1.
Poziom B	Rekomendacja na podstawie badań z poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja* badań z poziomu 1.
Poziom C	Rekomendacja na podstawie badań z poziomu 4 lub ekstrapolacje* badań z poziomu 2 lub 3.
Poziom D	Rekomendacja na podstawie poziomu 5 lub badania z wyższych poziomów wątpliwe, sprzeczne lub pozbawione wniosków.

* ekstrapolacja – wnioskowanie na podstawie zróżnicowanych klinicznie badań.

Opracowano na podstawie [Oxford Centre for EBM]

Kryteria rekomendacyjne AGO

W Tab. 38 przedstawiono kryteria rekomendacyjne AGO.

Tab. 38. Kryteria rekomendacyjne AGO .

Poziom	Kryteria
++	Badanie lub interwencja terapeutyczna jest wysoce korzystna dla pacjentów, może być polecona bez ograniczeń i należy ją stosować.
+	Badanie lub interwencja terapeutyczna ma ograniczoną wartość dla pacjentów, może być stosowana.
+/-	Nie ma dowodów, że badanie lub interwencja terapeutyczna jest korzystna dla pacjentów, jest dopuszczalna jedynie w zindywidualizowanych przypadkach. Zgodnie z obecną wiedzą nie można sformułować ogólnej rekomendacji.
-/-	Badanie lub interwencja terapeutyczna może być niekorzystna dla pacjentów i nie zaleca się stosowania (oryg. <i>might not be performed</i>).

Opracowano na podstawie [AGO 2023]

Skala oceny korzyści klinicznych według ESMO-MCBS

W Tab. 39 przedstawiono skalę oceny korzyści klinicznych według ESMO-MCBS.

Tab. 39 Skala oceny korzyści klinicznych według ESMO-MCBS

Poziom	Definicja
A	Znaczna skala korzyści klinicznych (najwyższa ocena).
B	Znaczna skala korzyści klinicznych.
C	Nie można stwierdzić znaczących korzyści klinicznych.

Opracowano na podstawie [ESMO-MCBS 2023]

Kryteria rekomendacyjne NCCN

W Tab. 40 przedstawiono kryteria rekomendacyjne NCCN.

Tab. 40 Kryteria rekomendacyjne NCCN.

Kategoria	Definicja
Kategoria 1	W oparciu o dowody dobrej jakości, wśród ekspertów NCCN panuje jednolita zgoda co do tego, że interwencja jest właściwa.
Kategoria 2a	W oparciu o dowody niższej jakości, wśród ekspertów NCCN panuje jednolita zgoda co do tego, że interwencja jest właściwa.
Kategoria 2b	W oparciu o dowody niższej jakości, wśród ekspertów NCCN panuje zgoda co do tego, że interwencja jest właściwa.
Kategoria 3	W oparciu o dowody różnej jakości, NCCN nie zgadza się co do tego, czy interwencja jest właściwa.

Wszystkie rekomendacje mają kategorię 2a, chyba że wskazano inaczej.

Opracowano na podstawie [NCCN 2024]

Kryteria rekomendacyjne SEOM-GEICAM-SOLTI

W Tab. 41 przedstawiono kryteria rekomendacyjne SEOM-GEICAM-SOLTI.

Tab. 41 Kryteria rekomendacyjne SEOM-GEICAM-SOLTI.

Kategoria, stopień	Definicja
Siła rekomendacji	
A	Dobre dowody potwierdzające zalecenie stosowania
B	Umiarkowane dowody potwierdzające zalecenie stosowania
C	Słabe dowody na poparcie zalecenia
D	Umiarkowane dowody potwierdzające zalecenie przeciw stosowaniu
E	Dobre dowody potwierdzające zalecenie przeciw stosowaniu
Jakość dowodów	
I	Dowody z ≥ 1 odpowiednio randomizowanego, kontrolowanego badania
II	Dowody z ≥ 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z badań analitycznych kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (najlepiej z > 1 ośrodka); z wielu szeregów czasowych; lub ze spektakularnych wyników z niekontrolowanych eksperymentów

III	Dowody pochodzące z opinii uznanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komisji eksperckich
-----	--

Opracowano na podstawie [SEOM-GEICAM-SOLT1 2022]

12 Schemat PICOS

W wyniku przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego ustalono następujący schemat PICOS - por. Tab. 42.

Tab. 42. Schemat PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu*
Interwencja (I)	abemacyklib w skojarzeniu w skojarzeniu z hormonoterapią
Komparatory (C)	Komparatory: <ul style="list-style-type: none"> • tamoksyfen, • niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol)
Punkty końcowe (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), • przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS), • przeżycie całkowite (OS), • jakość życia. Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenie niepożądane, • poważne zdarzenie niepożądane, • zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, • zgon z dowolnej przyczyny, • przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, • przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego.
Typ badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, analiza bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe

*Stwierdzenie następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie: ≥ 4 węzły chłonnych pachowych z przerzutami, lub 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów: średnica guza ≥ 5 cm i stopień złośliwości histologicznej 3.

W ramach analizy klinicznej należy przeprowadzić przegląd systematyczny opierając się na powyższym schemacie PICOS. Należy poszukiwać badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku braku takich badań konieczne będzie przeprowadzenie porównań pośrednich (poprzez wspólny komparator). Analizę skuteczności i bezpieczeństwa należy przeprowadzić co najmniej dla punktów końcowych wskazanych w PICOS.

Analizę ekonomiczną, zgodnie z wymogami formalnymi, należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Dobór techniki analitycznej dla

przeprowadzenia analizy ekonomicznej należy wybrać zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej.

W ramach analizy wpływu na budżet należy oszacować wpływ na budżet płatnika publicznego refundacji preparatu abemacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu pooperacyjnym wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji HER2, wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. Analizę kosztów terapii abemacyklibem należy przeprowadzić na tle kosztów wybranych komparatorów stosowanych w hormonoterapii.

Spis rysunków

Rys. 1. Ryzyko nawrotu choroby w czasie w podziale na stadium zaawansowania.	28
Rys. 2 Czas przeżycia pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi o różnym ryzyku nawrotu i pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi.	27
Rys. 3. Pozycja abemacyklibu w leczeniu HR+, HER2- EBC. EBC – wczesny rak piersi; ER – receptory estrogenowe; HR+ – receptor hormonalny; Ki67 – marker komórkowej proliferacji; PgR – receptory progesteronowe; TNM – klasyfikacja do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu;	34
Rys. 4. Struktura rejestrowania zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2019 roku w Polsce.	58
Rys. 5. Liczba zachorowań oraz współczynnik surowy zachorowalności na raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1999-2019.....	59
Rys. 6. Liczba zachorowań oraz współczynnik surowy zachorowalności na raka piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 1999-2019.....	60
Rys. 7. Zachorowalność na raka piersi u kobiet w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku.....	61
Rys. 8. Zachorowalność na raka piersi u mężczyzn w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku.....	61
Rys. 9. Struktura rejestrowana zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet w 2019 roku w Polsce.	63
Rys. 10. Liczba zgonów oraz współczynnik surowy umieralności z powodu raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1999-2019.....	64
Rys. 11. Liczba zgonów oraz współczynnik surowy umieralności z powodu raka piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 1999-2019.....	65
Rys. 12. Umieralność z powodu raka piersi wśród kobiet w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku (na podst. wartości surowego wskaźnika zgonów).....	66
Rys. 13. Umieralność z powodu raka piersi wśród mężczyzn w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku (na podst. wartości surowego wskaźnika zgonów).....	66

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja ICD-10.	13
Tab. 2. Klasyfikacja pTNM raka piersi wg VIII edycji klasyfikacji AJCC i UICC z 2017 r.	18
Tab. 3. Stopień zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC.	20
Tab. 4. Definicje podtypów naciekającego raka piersi na podstawie oceny surogatów z badania immunohistochemicznego.	21
Tab. 5. Skala oceny barwienia metodą immunohistochemiczną receptora HER2 i jej ocena.	23
Tab. 6. Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi wraz z oszacowaną wartością ryzyka względnego.	24
Tab. 7. Zasady wyboru okołoperacyjnego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka.	33
Tab. 8. Leki stosowane w hormonoterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi.	35
Tab. 9. Schematy stosowane w leczeniu HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi. ...	37
Tab. 10. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z rakiem piersi.	44
Tab. 11. Opcje terapeutyczne dostępne w Polsce i refundowane w leczeniu hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi.	56
Tab. 12. Rozpowszechnienie HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi.	62
Tab. 13. Koszty hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C50 wg NFZ w 2016 roku.	67
Tab. 14. Koszty bezpośrednie i pośrednie (straty produkcji) związane z leczeniem raka piersi w Polsce w latach 2010-2014.	68
Tab. 15. Konsekwencje dla sektora finansów publicznych związane z leczeniem raka piersi w Polsce w latach 2010-2014.	68
Tab. 16. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	73
Tab. 17. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w przypadku działań niepożądanych.	75
Tab. 18. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności hematologicznej.	75
Tab. 19. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku biegunki.	76
Tab. 20. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz.	76
Tab. 21. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP)/zapalenia płuc.	77
Tab. 22. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych.	77
Tab. 23. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności niehematologicznej (z wyjątkiem biegunki, zwiększenia aktywności aminotransferaz, i choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP)/zapalenia płuc i żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych).	77

Tab. 24. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach fazy III dotyczących stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią* (N = 3559)	83
Tab. 25. Warunki refundacji dla abemacyklibu.....	86
Tab. 26. Wnioskowana cena abemacyklibu (bez RSS).	87
Tab. 27. Wysokość refundacji preparatu abemacyklib - wariant z RSS.	88
Tab. 28. Wcześniejsze stanowiska i rekomendacje Agencji dotyczące terapii abemacyklibem w leczeniu raka piersi.	89
Tab. 29. Rekomendacje refundacyjne dla abemacyklibu (Verzenio) w leczeniu uzupełniającym, stan na 19.01.2024.....	91
Tab. 30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamoxifen Sandoz®.....	97
Tab. 31. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia tamoksyfenem (Tamoxifen Sandoz®).	101
Tab. 32. Charakterystyka Produktu Leczniczego Egistrozol®.....	104
Tab. 33. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia anastrozolem (Egistrozol®).	107
Tab. 34. Charakterystyka Produktu Leczniczego Letrozole Bluefish®.....	109
Tab. 35. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia letrozolem.	114
Tab. 36. Poziomy dowodu według Skali Oksfordzkiej.....	118
Tab. 37. Kryteria rekomendacyjne w Skali Oksfordzkiej.	119
Tab. 38. Kryteria rekomendacyjne AGO	119
Tab. 39 Skala oceny korzyści klinicznych według ESMO-MCBS.....	120
Tab. 40 Kryteria rekomendacyjne NCCN.....	120
Tab. 41 Kryteria rekomendacyjne SEOM-GEICAM-SOLTI.	120
Tab. 42. Schemat PICOS.	122

ChPL Letrozole Bluefish	Charakterystyka Produktu Leczniczego Letrozole Bluefish®, https://leki.urpl.gov.pl/files/63_LetrozoleBluefish_2_5mg_tabl.pdf , ostatni dostęp: 19.01.2024
ChPL Tamoxifen Sandoz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamoxifen Sandoz® https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Tamoxifen_Sandoz_tabl_powl_20mg.pdf , ostatni dostęp: 19.01.2024
CHPL Verzenios	Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_en.pdf , ostatni dostęp: 22.01.2024.
Chrischilles 2019	Chrischilles, E. A., Riley, D., Letuchy, E., Koehler, L., Neuner, J., Jernigan, C., ... & Lizarraga, I. M. (2019). Upper extremity disability and quality of life after breast cancer treatment in the Greater Plains Collaborative clinical research network. <i>Breast cancer research and treatment</i> , 175(3), 675-689.
Cognosco 2021	OncoZoom Rak Piersi. Raport syndykacyjny dla firmy Lilly. Cognosco market research 2021.
Dannehl 2023	Dannehl, D., Engler, T., Volmer, L. L., Tegeler, C. M., Fusshoeller, J., Gabrysch, E., ... & Schäffler, H. (2023). Which Patients Do We Need to Test for BRCA1/2 Mutation? Feasibility of Adjuvant Olaparib Treatment in Early Breast Cancer-Real-World Data from Two Large German Breast Centers. <i>Cancers</i> , 15(15), 3847.
Dębska-Szmich 2017	Dębska-Szmich S, Potemski P. Zastosowanie inhibitorów kinaz cyklozależnych 4 i 6 u chorych na raka piersi—przegląd piśmiennictwa. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja</i> 2017, 3(6), 309-323.
Dubiański 2016	Dubiański R, Jagietto-Gruszczyńska A, Nowecki Z. Inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin w leczeniu zaawansowanego raka piersi z dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja</i> 2016, 2(6), 239-245.
EBCTCG 2005	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. <i>The Lancet</i> , 365(9472), 1687-1717.
EBCTCG 2015	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2015). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. <i>The Lancet</i> , 386(10001), 1341-1352.
ESMO 2024	Loibl, S., André, F., Bachelot, T., Barrios, C. H., Bergh, J., Burstein, H. J., ... & Harbeck, N. (2024). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. <i>Annals of Oncology</i> , 35(2), 159-182.
ESMO-MCBS 2023	ESMO-MCBS Scorecards. 2023 https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-371-1 , ostatni dostęp: 24.01.2024.
ESMO Rak Piersi 2019	Rak Piersi. Przewodnik ESMO dla pacjentów. ESMO Seria poradników dla pacjentów w oparciu o wytyczne ESMO dotyczące praktyki klinicznej, 2019.
Gerber 2010	Gerber, B., Freund, M., & Reimer, T. (2010). Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. <i>Deutsches Arzteblatt international</i> , 107(6), 85.
GLOBOCAN 2020	Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. <i>CA: a cancer journal for clinicians</i> , 71(3), 209-249.
Harbeck 2021	Harbeck, N., Rastogi, P., Martin, M., Tolaney, S. M., Shao, Z. M., Fasching, P. A., ... & Graff, S. L. (2021). Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and

	Ki-67 analysis from the monarchE study. <i>Annals of Oncology</i> , 32(12), 1571-1581.
Hudis 2007	Hudis, C. A., Barlow, W. E., Costantino, J. P., Gray, R. J., Pritchard, K. I., Chapman, J. A. W., ... & Zujewski, J. A. (2007). Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 25(15), 2127-2132.
Jagiello-Gruszfeld 2017	Jagiello-Gruszfeld A, Pogoda K, Kłak A, Strózek J. Zalecenia dla polityki państwa w zakresie zaawansowanego raka piersi. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia Na Zlecenie Fundacji Żyjmy Zdrowo. Warszawa 2017.
Jagiello-Gruszfeld 2021	Jagiello-Gruszfeld, A., Konieczna, A., Dubiański, R., & Nowecki, Z. (2021). Inhibitory kinaz 4/6 zależnych od cyklin–podobieństwa i różnice. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja</i> .
Jassem 2013	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Rak piersi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013.
Johnston 2020	Johnston, S. R., Harbeck, N., Hegg, R., Toi, M., Martin, M., Shao, Z. M., ... & Rastogi, P. (2020). Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 38(34), 3987.
Konsensus St. Gallen 2023	Curigliano, G., Burstein, H. J., Gnant, M., Loibl, S., Cameron, D., Regan, M. M., ... & Xu, B. (2023). Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: the St Gallen international consensus Conference for the primary therapy of individuals with early breast cancer 2023. <i>Annals of Oncology</i> , 34(11), 970-986.
Kornafel 2011	Kornafel J, Rak piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011
KRN ONLINE	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl , ostatni dostęp: 16.01.2024
Krzakowski 2020	Krzakowski M., Krzemieniecki K. Rak piersi [w:] Gajewski P (red.). <i>Interna Szczeklika 2020. Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2020.
Murawa 2010	Murawa D, Dyzmann-Sroka A, Kycler W, Lamach K, Kubiak A, Jędrzejczak A, Trojanowska M, Szczepański Ł. ABC raka piersi. Wielkopolskie Centrum Onkologii 2010.
Murphy 2016	Murphy, C. G., & Dickler, M. N. (2016). Endocrine resistance in hormone-responsive breast cancer: mechanisms and therapeutic strategies. <i>Endocrine-related cancer</i> , 23(8), R337-R352.
Nelson 2022	Nelson, D. R., Brown, J., Morikawa, A., & Method, M. (2022). Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. <i>PLoS One</i> , 17(2), e0264637.
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer V.5.2021. http://www.nccn.org/ (Accessed August 10, 2021).
NCCN 2024	NCCN guidelines. Breast Cancer, version 6.2024.
NFZ 2020	Narodowy Fundusz Zdrowia, https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a , ostatni dostęp: 16.01.2024
NICE 2018	Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline. 2018 https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605 , ostatni dostęp: 12.01.2024.
NICE 2022	Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, nodepositive early breast cancer at high risk of recurrence. NICE Technology appraisal guidance. 2022

Nojszewska 2016	Nojszewska E, Bodnar L, Lyszczarz B, Sznurkowski J, Śliwczyński A, Instytut Innowacyjna Gospodarka. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Warszawa 2016. Fundacja Instytut Innowacyjna Gospodarka.
Obw. MZ 2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2018 r. w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi.
Obwieszczenie MZ 2024	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
Ośmiałowska 2018	Ośmiałowska, E., Świątoniowska, N., & Homęłowska, H. (2018). Jakość życia pacjentek z rozpoznaniem nowotworu piersi. <i>Palliat Med Pract</i> , 12(3), 143-150.
Oxford Centre for EBM	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence (March 2009). https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009 , dostęp: 22.01.2024
Pan 2017	Pan, H., Gray, R., Braybrooke, J., Davies, C., Taylor, C., McGale, P., ... & Hayes, D. F. (2017). 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. <i>New England Journal of Medicine</i> , 377(19), 1836-1846.
Perroud 2016	Perroud H, et al. Quality of life in patients with metastatic breast cancer treated with metronomic chemotherapy. <i>Future Oncology</i> 2016, 12.10: 1233-1242.
Pieńkowski 2017	Pieńkowski T. Leczenie i kompleksowa opieka nad chorymi na zaawansowanego, uogólnionego raka piersi. Problemy z dostępem do opieki i świadczeń. Radomskie Centrum Onkologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. 2017.
PTOK 2020	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.
RDTL Nerlynx	Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nr: OT.422.79.2020
Richman 2019	Richman, J., & Dowsett, M. (2019). Beyond 5 years: enduring risk of recurrence in oestrogen receptor-positive breast cancer. <i>Nature Reviews Clinical Oncology</i> , 16(5), 296-311.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ 2022	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lipca 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistyczne
SEER	Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes, https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html , dostęp: 22.01.2024
SEOM-GEICAM-SOLTI 2022	Ayala de la Peña, F., Antolín Novoa, S., Gavilá Gregori, J. et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). <i>Clin Transl Oncol</i> 25, 2647-2664 (2023). https://doi.org/10.1007/s12094-023-03215-4

Sieroń 2010	Sieroń D, Opitka MN, Sulewski A. <i>Lepetytorium Chirurgia</i> . Elsevier Urban & Partner 2010, 39 - 44.
Tung 2016	Tung, N., Lin, N. U., Kidd, J., Allen, B. A., Singh, N., Wenstrup, R. J., ... & Garber, J. E. (2016). Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 34(13), 1460.
US SEER Registries	Nelson, D. R., Brown, J., Morikawa, A., & Method, M. (2022). Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. <i>PloS one</i> , 17(2), e0264637.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
Wang 2018	Wang, L., Shi, J. F., Zhu, J., Huang, H. Y., Bai, Y. N., Liu, G. X., ... & Dai, M. (2018). Health-related quality of life and utility scores of patients with breast neoplasms in China: A multicenter cross-sectional survey. <i>The Breast</i> , 39, 53-62.
WHO ONLINE	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 th Revision, https://icd.who.int/browse10/2019/en , ostatni dostęp: 19.01.2024
Winer 2021	Winer E. Adjuvant endocrine therapy for pre- and postmenopausal women. 17th St. Gallen International Breast Cancer Conference. <i>The Breast</i> . 2021;56S1:S1-S16.
Yu 2018	Yu, J., Son, W. S., Lee, S. B., Chung, I. Y., Son, B. H., Ahn, S. H., ... & Lee, J. W. (2018). Uneven recovery patterns of compromised health-related quality of life (EQ-5D-3 L) domains for breast Cancer survivors: a comparative study. <i>Health and quality of life outcomes</i> , 16(1), 1-8.
ZUS ONLINE	Portal statystyczny ZUS, https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus , ostatni dostęp: 16.01.2024