

Analiza Problemu Decyzyjnego

IBRANCE[®] (palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego
raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 lipca 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	17
1 Cel opracowania.....	18
2 Opis problemu zdrowotnego.....	18
2.1 Etiologia i patofizjologia.....	18
2.2 Obraz kliniczny i rozpoznanie.....	20
2.3 Przebieg naturalny i rokowanie	27
2.4 Epidemiologia	28
2.5 Wpływ choroby na jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne	31
2.6 Leczenie	34
2.6.1 Ogólne zasady leczenia raka piersi	34
2.6.2 Wytyczne kliniczne	39
2.6.3 Finansowanie leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi	53
2.7 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>).....	61
3 Wybór populacji docelowej.....	62
4 Liczebność populacji docelowej	65
4.1 Oszacowanie epidemiologiczne na podstawie danych KRN.....	65
4.2 Oszacowanie w oparciu o dane rzeczywiste NFZ	67
5 Opis ocenianej interwencji – IBRANCE (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem	69
5.1 Opis na podstawie charakterystyk produktów leczniczych.....	70
5.1.1 Palbocyklib	70
5.1.1.1 Obecny sposób finansowania	77
5.1.2 Fulwestrant	78
5.1.2.1 Obecny sposób finansowania	82
6 Rekomendacji agencji HTA	84
6.1 Rekomendacje AOTMiT	84
6.2 Rekomendacje zagraniczne	86
7 Dobór komparatorów.....	91
8 Dobór punktów końcowych	93
9 Zakres analiz.....	96

9.1	Analiza kliniczna	96
9.2	Analiza ekonomiczna	98
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	99
10	Załączniki.....	102
10.1	Klasyfikacja ICD-10 i ICD-11 nowotworu złośliwego piersi	102
10.2	Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych	104
10.3	Opis komparatorów.....	108
10.3.1	Abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem	108
10.3.1.1	Obecny sposób finansowania	114
10.3.2	Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem	115
10.3.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora	124
10.4	Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka piersi	126
10.5	Aktualnie obowiązujący program lekowy	179
10.6	Wnioskowany program lekowy	207
10.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	235
	Spis Tabel	236
	Spis Wykresów	238
	Piśmiennictwo	239

Wykaz skrótów

ABC	Zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Advanced Breast Cancer</i>)
ABEMA	Abemacyklib
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AI	Inhibitor aromatazy (z ang. <i>Aromatase Inhibitor</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ANASTRO	Anastrozol
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
BRAC2	Gen raka piersi 2 (z ang. <i>Breast Cancer Gene 2</i>)
BRCA1	Gen raka piersi 1 (z ang. <i>Breast Cancer Gene 1</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDK4/6	Zależna od cyklin kinaza 4 i 6 (z ang. <i>Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	Chemioterapia
EBC	Wczesny rak piersi (z ang. <i>Early Breast Cancer</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ER-dodatni/ ER+	Dodatni pod względem obecności receptora estrogenowego (z ang. <i>estrogen receptor-positive</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>

ESR1/ ESR1	Receptor estrogenowy 1/gen kodujący receptor estrogenowy 1 (z ang. <i>estrogen receptor 1/estrogen receptor gene 1</i>)
ET	ET -, terapia hormonalna (z ang. <i>Endocrine Therapy</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FSH	Hormon folikulotropowy
FULV	Fulwestrant
GGN	Górna granica normy
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HER2-ujemny/ HER2-	Ujemny pod względem obecności ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu 2 (z ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2-negative</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HT	Hormonoterapia
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IQWiG	<i>Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LETRO	Letrozol
MBC	Przerzutowy rak piersi (z ang. <i>Metastatic Breast Cancer</i>)
MBC	Przerzutowy rak piersi (z ang. <i>Metastatic Breast Cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (z ang. <i>Objective Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PALB2	Partner i lokalizator BRCA2 (z ang. <i>Partner and Localizer of BRCA2</i>)
PALBO	Palbocyklib
PARP	Polimeraza poli(ADP-rybozy) (z ang. <i>Poly ADP-Ribose Polymerase</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo

PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
PIK3CA	Podjednostka katalityczna alfa 3-kinazy fosfatydylinozytolo-4,5-bisfosforanu (z ang. <i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase Catalytic subunit Alpha</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>)
RYBO	Rybocyklib
SERD	Selektywny antagonist receptorów estrogenowych (z ang. <i>Selective Estrogen Receptor Degradar</i>)
SERM	Selektywny modulator receptorów estrogenowych (z ang. <i>Selective Estrogen Receptor Modulator</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TMX	Tamoksyfen
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności rozszerzenia wskazań dla finansowania produktu leczniczego IBRANCE (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po uprzedniej hormonoterapii, poprzez objęcie finansowaniem pacjentek w I linii leczenia choroby zaawansowanej, w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak piersi to złośliwy nowotwór powstający z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Charakteryzuje się znaczną różnorodnością na poziomie molekularnym, która wpływa na rozwój choroby i wybór metod leczenia.

W standardowej diagnostyce histopatologicznej bada się obecność receptorów hormonalnych - estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR), określa się status białka HER2 oraz wskaźnik proliferacji Ki67. Gdy w badaniu immunohistochemicznym co najmniej 1% komórek nowotworowych wykazuje obecność receptorów ER lub PgR, uznaje się wynik za pozytywny (takie nowotwory nazywane są dalej HR-dodatnimi lub wrażliwymi na hormony). Dodatkowo prowadzi się analizę pod kątem wykrycia alteracji molekularnych mających znaczenie prognostyczne, szczególnie w genach *BRCA1/2* oraz

składnikach szlaku PI3K/AKT/mTOR - *PIK3CA*, *AKT1* i *PTEN*, które regulują kluczowe procesy komórkowe, jak metabolizm, migrację, wzrost i podział komórek nowotworowych.

Obecnie rak piersi należy do najczęstszych nowotworów złośliwych, przy czym dotyczy on niemal wyłącznie kobiety – przypadki u mężczyzn stanowią zaledwie około 1% wszystkich zachorowań. W 2022 r. na świecie zdiagnozowano ponad 2,3 miliona nowych przypadków raka piersi u kobiet, co odpowiadało 11,6% wszystkich nowotworów złośliwych u obu płci. W tym samym okresie na świecie zmarło z tego powodu ponad 665 tysięcy kobiet, czyniąc ten nowotwór czwartą najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2022 r. zarejestrowano 21 723 nowych przypadków rozpoznania ICD-10 C50 (standaryzowany współczynnik zachorowalności dla populacji europejskiej: 57,38). W tym samym roku nowotwór ten spowodował 6 715 zgonów (standaryzowany współczynnik umieralności dla populacji europejskiej: 18,79).

Charakterystyka epidemiologiczna raka piersi zmienia się w zależności od profilu molekularnego. Typ HR-dodatni, HER2-ujemny jest najliczniejszym wariantem tego nowotworu, obejmującym około 70% wszystkich przypadków.

Mimo postępów w terapii zaawansowanego raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego w ostatnich dekadach, przeżywalność pacjentów w IV stadium po 4 latach wynosi tylko 36%, a mediana czasu przeżycia to 3 lata.

Praktyka kliniczna

W raku piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym proliferacja komórek i wzrost guza są stymulowane przez wiązanie się estrogenu

z receptorem ER. Obniżenie poziomu estrogenu jest więc kluczowym celem terapeutycznym, który można osiągnąć za pomocą terapii hormonalnej. Z tego względu leczenie systemowe chorych na raka piersi w stadium uogólnionym przy obecności wskazań do takiego leczenia tj. przede wszystkim obecności receptorów estrogenowych i progesteronowych i braku ekspresji HER2 polega na zastosowaniu hormonoterapii. Kluczowa jest również ocena statusu menopauzalnego, a pacjentkom przed menopauzą należy zapewnić supresję lub ablację jajników. Wybór hormonoterapii zależy także od wcześniejszego leczenia uzupełniającego i długości okresu wolnego od choroby.

Inhibitory kinaz cyklozależnych 4 i 6 (CDK4/6) stanowią istotny element leczenia zaawansowanego raka piersi HR+ i HER2- już od wczesnego, I liniowego etapu leczenia. Do najczęściej stosowanych inhibitorów należą palbocyklib, rybocyklib oraz abemacyklib. Obecnie powszechnie stosowane strategie leczenia chorych HR+, HER2- obejmują zastosowanie skojarzeń lekowych inhibitorów CDK4/6 z fulwestrantem lub inhibitorem aromatazy.

Wprowadzenie inhibitorów CDK4/6 zrewolucjonizowało leczenie zaawansowanego HR+, HER2- raka piersi, a ich zastosowanie w skojarzeniu z hormonoterapią (np. fulwestrantem) zmieniło standard leczenia tej choroby, znacząco poprawiając przeżycie całkowite i czas wolny od progresji. W badaniu *Duchnowska 2025* oszacowano, że wśród polskich chorych na HR+, HER2- przerzutowego raka piersi w okresie od września 2017 r. do grudnia 2024 r. 40% otrzymywało leczenie inhibitorem CDK4/6 i fulwestrantem, a 60% inhibitorem CDK4/6 i inhibitorem aromatazy.



Mimo dostępności programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, uwzględniającego grupę pacjentek HR+, HER2- wciąż istnieje istotna luka kliniczna dotycząca braku dostępu do terapii skojarzonej palbocyklib + fulwestrant stosowanej jako I linia leczenia. Leczenie to jest bowiem obecnie finansowane jedynie dla chorych w II linii leczenia. Z kolei zgodnie z aktualnymi międzynarodowymi i zagranicznymi wytycznymi praktyki klinicznej (*NCCN 4.2025*, *ASCO 2024*, *ESMO 2025*, *AGO 2025*) leczenie I linii u chorych na HR+/HER2- zaawansowanego raka piersi powinno opierać się przede wszystkim na skojarzeniu hormonoterapii z inhibitorem CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib). Również polscy eksperci tworzący wytyczne PTOK 2020 oraz polską adaptację wytycznych NCCN (*NCCN 4.2024*, *NCCN 4.2024a*) wskazywali jako standard leczenia chorych z cechą HR+/HER2- należy zastosować hormonoterapię w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6, w tym skojarzenie palbocyklibu z fulwestrantem jako opcję preferowaną. Rozszerzenie programu lekowego w celu objęcia wszystkich pacjentek z populacji rejestracyjnej leku IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem, które otrzymały wcześniej hormonoterapię i doświadczyły progresji choroby (niezależnie od czasu jej wystąpienia), jest uzasadnione zarówno medycznie, jak i społecznie. Obecnie wiele pacjentek stosuje hormonoterapię już na etapie leczenia uzupełniającego, co wskazuje na zasadność zastosowania skojarzenia leku IBRANCE z fulwestrantem już na wcześniejszym etapie leczenia. Zmiana kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego

umożliwi realizację leczenia zgodnie z aktualnymi dowodami naukowymi, poprawi rokowanie tej grupy chorych oraz zwiększy spójność polskiego systemu refundacyjnego z europejskimi standardami klinicznymi.

Oceniana interwencja i wybór populacji docelowej

Lek IBRANCE został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską już 9 listopada 2016 r. we wskazaniach: w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii.

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem (zalecana maksymalna dawka dobową palbocyklibu: 125 mg/dobę [codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni]; dawka fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6: 500mg/dobę [podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na miesiąc]).

W ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „*Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)*” (załącznik B.9.FM. do Obwieszczenia MZ 17/06/2025) palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem finansowany jest w ramach leczenia przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi (II linia leczenia zaawansowanego raka piersi), u chorych spełniających łącznie kryteria:

- wiek 18 lat i powyżej;
- potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:
 - rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub
 - miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
- udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
- udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- stan pomenopauzalny; lub przed- lub okołomenopauzalny (przy skojarzeniu z agonistą LHRH);
- sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;
- nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);

- w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;
- **progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy, lub progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu;**
- dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu).

Tak sformułowane kryteria włączenia powodują, że palbocyklib z fulwestrantem może być stosowany jedynie w II linii leczenia choroby zaawansowanej (należy przy tym podkreślić, że kryteria włączenia sugerują możliwość zastosowania w I linii choroby zaawansowanej w przypadku „progresji raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy”, ale stoi to w sprzeczności z wcześniejszym zapisem „II linia leczenia zaawansowanego raka piersi”).

Tymczasem inne skojarzenia inhibitorów CDK4/6 z fulwestrantem (abemacyklib, rybocyklib) zgodnie z zapisami programu mogą być stosowane także w I linii leczenia choroby zaawansowanej, u pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi.

Wnioskowany program lekowy zakłada **rozszerzenie obecnie obowiązujących wskazań refundacyjnych dla palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem ujętych w programie lekowym, tak by obejmował on całą populację rejestracyjną tego leku**, określoną dla skojarzenia z fulwestrantem tj. umożliwiając jego zastosowanie także w ramach I linii leczenia choroby

zaawansowanej, po uprzedniej hormonoterapii (na etapie raka wczesnego). Należy jednocześnie wskazać, że cała populacja rejestracyjna była już objęta refundacją do maja 2021 r., kiedy to podjęto decyzję o ograniczeniu populacji pacjentek, które korzystać mogą z terapii wyłącznie do osób, u których wystąpiła progresja choroby. Proponowane zapisy będą zatem obejmowały I i II linię leczenia zaawansowanego raka piersi, przy kryteriach włączenia:

- **brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (po uprzedniej hormonoterapii)**

lub

- **progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy,**

lub

- **progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu.**

Należy przy tym zauważyć, że punkt drugi zawiera się w kryterium „brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (po uprzedniej hormonoterapii)”, zatem nową pełną populację refundacyjną opisują dwa kryteria:

- **brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (po uprzedniej hormonoterapii)** – czyli pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej (po uprzedniej hormonoterapii, w tym z progresją w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej (szybkie progresje), jak również z progresją występującą po 12 miesiącach od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej

(późne progresje) – grupa ta stanowi wnioskowaną populację refundacyjną, dla której należy przeprowadzić ocenę kliniczną i ekonomiczną;

- **progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu** – czyli pacjentki w II linii leczenia choroby zaawansowanej, objęte obecnie refundacją.

Analiza problemu decyzyjnego dotyczy zatem populacji spełniającej ogólne kryteria włączenia do programu lekowego oraz bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (po uprzedniej hormonoterapii raka wczesnego), w I linii leczenia choroby zaawansowanej. W ramach oceny klinicznej, ze względu na konstrukcję badań dla ocenianej interwencji jak również dla komparatorów, w I linii leczenia choroby zaawansowanej, w ramach poszerzonej oceny klinicznej, obok rejestracyjnej populacji pacjentek hormonoopornych (z szybką progresją w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniające) oraz hormonowrażliwych (z późną progresją występującą po 12 miesiącach od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej), można uwzględnić także pozarejestracyjną populację pacjentek hormonowrażliwych, czyli pacjentki rozpoznane *de novo* na etapie raka zaawansowanego, leczone w I linii choroby zaawansowanej (bez uprzedniej hormonoterapii uzupełniającej).

Dobór komparatorów

Wnioskowany program lekowy przewiduje rozszerzenie obecnych wskazań refundacyjnych dla leku IBRANCE, tak aby obejmowały one pełną populację pacjentek zgodną z rejestracją leku w skojarzeniu z fulwestrantem, czyli umożliwiały jego stosowanie już w pierwszej linii leczenia. Proponowane rozszerzenie dotyczy

pacjentek, które wcześniej otrzymywały leczenie hormonalne we wczesnym stadium choroby i u których doszło do progresji raka piersi – zarówno w trakcie, jak i w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy, a także tych, u których progresja wystąpiła po upływie 12 miesięcy od zakończenia takiego leczenia. Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego są tożsame z kryteriami obowiązującymi już dla abemacyklibu lub rybocyklibu stosowanych w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach I linii leczenia, przy czym z uwagi na warunki rejestracyjne dla poszczególnych leków jedynie w przypadku skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem wymagane jest uprzednie zastosowanie hormonoterapii (niemożliwe więc będzie włączenie tej terapii u chorych na raka piersi *de novo*). Z uwagi na powyższe, w sytuacji rzeczywistego dostępu polskich pacjentów do terapii I-liniowej innymi inhibitorami CDK 4/6 (rybocyklibem, abemacyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem, udośćnianymi na tożsamych z wnioskowanymi warunkach w ramach programu lekowego, powszechnie uważanymi za standard postępowania w rozważanej populacji docelowej należy uznać, że terapie skojarzone abemacyklibem z fulwestrantem oraz rybocyklibem z fulwestrantem (stosowane w dawkowaniu zgodnym z określonym w aktualnie obowiązującym programie lekowym) stanowią właściwy komparator dla ocenianej interwencji.

W przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem ze zdefiniowanymi komparatorami (abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem) w docelowej populacji planowane jest porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT oceniających inne leki lub skojarzenia

lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi prowadzone w docelowej populacji chorych.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.45 (Higgins 2024).

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek 18 lat i powyżej;
 - potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:
 - rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)
 - lub
 - miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie

miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);

- udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
- udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- stan pomenopauzalny; lub przed- lub okołomenopauzalny (przy skojarzeniu z agonistą LHRH);
- sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (po uprzedniej hormonoterapii);
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – palbocyklib [PALBO] w skojarzeniu z fulwestrantem [FULV];
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*):**
 - abemacyklib [ABEMA] w skojarzeniu z fulwestrantem [FULV];
 - rybocyklib [RYBO] w skojarzeniu z fulwestrantem [FULV];
 - w przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowej populacji chorych wykonywano porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT umożliwiających stworzenie sieci porównania pośredniego, oceniających inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane

wytycznymi klinicznymi (używając słów kluczowych w oparciu o interwencje dostępne w badaniach RCT dla palbocyklibu lub poszukiwane)

- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (CR, PR, StD, PD, ORR), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), jakość życia; bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
 - palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) oraz skorygowane porównania pośrednie ze zdefiniowanymi komparatorami (abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem),
 - porównanie pośrednie - abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo, umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, oraz inne badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną oceniające inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, w formie

pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych

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

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego IBRANCE stosowanego w skojarzeniu z fulwestranem w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego IBRANCE stosowanego w skojarzeniu z fulwestranem w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do

finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego IBRANCE stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący,

zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym IBRANCE stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego IBRANCE stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w ramach I linii leczenia.

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

scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności rozszerzenia wskazań dla finansowania produktu leczniczego IBRANCE (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po uprzedniej hormonoterapii, poprzez objęcie finansowaniem pacjentek w I linii leczenia choroby zaawansowanej, w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

Rak piersi to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego, charakteryzujący się znaczną różnorodnością molekularną, która wpływa zarówno na jego przebieg kliniczny, jak i na wybór odpowiedniego leczenia (Krzakowski 2024). W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rak piersi jest oznaczony kodem C.50 (szczegółowe informacje dotyczące podkodów rozpoznań raka piersi wg klasyfikacji ICD-10 oraz kody przyporządkowane temu nowotworowi wg klasyfikacji ICD-11 przedstawiono w załączniku 10.1).

2.1 Etiologia i patofizjologia

U około 75% chorych na raka piersi nie stwierdza się żadnych znanych czynników ryzyka. Główne czynniki zwiększające ryzyko zachorowania zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 1. Czynniki większego ryzyka zachorowania (Krzakowski 2024, PTOK 2020).

Czynnik ryzyka
wiek- zachorowalność wzrasta po 35 r.ż., szczyt przypada na wiek 50-70 lat;
czynniki genetyczne – około 10% cechuje rodzinne występowanie raka piersi, szczególnie u krewnych 1. stopnia, ryzyko rozwoju nowotworu wzrasta, gdy nowotwór wystąpił przed 35 r.ż.; rak piersi uwarunkowany genetycznie może współwystępować z innym nowotworem np. jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego lub jelita grubego. Przyczyną są mutacje genów <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> i <i>TP53</i> . Ryzyko rozwoju raka piersi u nosicieli tych mutacji sięga 50-85%. Możliwe jest również występowanie zespołów dziedzicznych, w których występują rak piersi jak np. zespół Li i Fraumeniego, Lynch II, Cowden, Peutza i Jeghersa, ataksja-teleangiektazja, Klinefeltera;
czynniki hormonalne – wczesna pierwsza miesiączka oraz późna menopauza, brak potomstwa lub późne macierzyństwo; doustne środki antykoncepcyjne z estrogenami, długotrwała hormonalna terapia zastępcza;
otyłość – zwłaszcza u kobiet po menopauzie;
choroby proliferacyjne – zmiany rozrostowe typu hiperplazji zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi, a rozrost wewnątrzprzewodowy z atypią uważa się za stan przedrakowy;

Czynnik ryzyka
wcześniejszy rak piersi – lub inne choroby rozrostowe piersi np. atypowa hiperplazja, przedinwazyjny rak zrazikowy piersi itd.;
dieta – zwiększone spożycie tłuszczów zwierzęcych oraz alkoholu, działanie ochronne prawdopodobnie wykazuje spożycie ubogotłuszczowych produktów mlecznych oraz pokarmów bogatych w wapń i witaminę D3;
promieniowanie jonizujące – ekspozycja na promieniowanie jonizujące, szczególnie np. radioterapia klatki piersiowej przed 30 r.ż.

W tabeli poniżej zestawiono czynniki ryzyka zachorowania, zgodnie z wzrastającym ryzykiem względnym wystąpienia nowotworu.

Tabela 2. Czynniki zwiększające ryzyko raka piersi u kobiet (ACS 2024).

Ryzyko względne	Czynnik
> 4,0	wiek – 65+ vs <65 r.ż., ryzyko wzrasta do 80 r.ż.; potwierdzona biopsją atypowa hiperplazja niektóre mutacje genetyczne (<i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i>) DCIS, LCIS rak piersi o wczesnym początku w wywiadzie (< 40 r.ż.) ≥ 2 krewnych I stopnia z rakiem piersi zdiagnozowanym we młodym wieku
2,1-4,0	wysokie stężenie endogennego estrogenu lub testosteronu (pomenopauzalne) wysokie dawki radioterapii w okolicy klatki piersiowej duża gęstość (> 50%) piersi w mammografii jeden krewny I stopnia z rakiem piersi
1,1-2,0	spożywanie alkoholu pochodzenie żydowskie ekspozycja na dietylstilbestrol wczesna miesiączka (< 12 r.ż.) wysoki wzrost (> 5 stóp i 3 cala [tj. > 160 cm]) wysoki status socjoekonomiczny późny wiek pierwszej donoszonej ciąży (> 30 lat) późna menopauza (> 55 lat) gęstość piersi w mammografii 26-50% atypowa hiperplazja przewodowa lub <i>fibroadenoma</i> brak karmienia piersią w wywiadzie brak donoszonej ciąży w wywiadzie otyłość (przedmenopauzalna)/przybranie na wadze w wieku dorosłym rak piersi w wywiadzie (w wieku 40+ lat) rak trzonu macicy, jajnika lub okrężnicy w wywiadzie wcześniejsze i długotrwałe stosowanie hormonoterapii zastępczej zawierającej estrogeny i pro-gestageny wcześniejsze stosowanie antykoncepcji doustnej

Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować za pomocą różnych narzędzi, takich jak np. skali Gaila. Uwzględnia ona m.in. wiek wystąpienia pierwszej miesiączki, liczbę przebytych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale biopsyjnym, wiek pierwszego porodu zakończonego

urodzeniem żywego dziecka, występowanie raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek pacjentki. Wynik uzyskany w tej skali pozwala na identyfikację kobiet z podwyższonym ryzykiem zachorowania, które mogą kwalifikować się do działań profilaktycznych (PTOK 2020).

2.2 Obraz kliniczny i rozpoznanie

Początkowy obraz raka piersi nierzadko jest bezobjawowy, a diagnoza stawiana jest na podstawie badań obrazowych i histopatologicznych. Na tym etapie leczenie bywa bardzo skuteczne, jednak ze względu na brak charakterystycznych objawów, jest ono rzadko wdrażane. Wraz z zaawansowaniem choroby pojawiają się objawy: wyczuwalny palpacyjnie guz piersi, zmiana kształtu, wielkości lub sprężystości sutka, wciągnięcie skóry lub brodawki, zmiany skórne na brodawce lub wokół niej, wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty), zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”), poszerzenie żył skóry sutka, owrzodzenie skóry sutka, powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym. Często diagnostyka rozpoczyna się od wykrycia zmiany w mammografii wykonanej w ramach badań przesiewowych. Rozpoznanie potwierdza się badaniem cytologicznym lub histologicznym materiału pobranego drogą biopsji: aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej (Krzakowski 2024).

Wśród badań pomocniczych mających na celu określenie stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej wykonuje się badania laboratoryjne i obrazowe opisane dokładniej poniżej. Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM przedstawionej w tabeli poniżej (Krzakowski 2024).

Tabela 3. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (rewizja 8. TNM z 2017 r.) (Krzakowski 2024).

Anatomiczny stopień zaawansowania [^]	TNM	Opis
0 (<i>in situ</i>)	Tis, N0, M0	Cecha T:
I (stadium miejscowe)	IA T1, N0, M0	T0 – nie stwierdza się guza pierwotnego
	IB T0, N1mi, M0 T1, N1mi, M0	Tis – rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>): rak przewodowy (DCIS, z ang. <i>ductal carcinoma in situ</i>), choroba Pageta bez towarzyszącego ogniska raka naciekającego lub <i>in situ</i> w gruczole piersiowym
II (stadium regionalne wczesne)	T0, N1, M0	T1 – guz ≤ 2 cm (T1mi ≤ 1 mm, T1a > 1 mm i ≤ 5 mm, T1b > 5 mm i ≤ 10 mm, T1c > 10 mm i ≤ 20 mm)
	IIA T1, N1, M0 T2, N0, M0	T2 – guz < 2 cm i ≤ 5 cm
	IIB T2, N1, M0 T3, N0, M0	T3 – guz > 5 cm
		T4 – guz każdej wielkości naciekający ścianę klatki piersiowej lub skórę (tj. owrzodzenie skóry lub makroskopowe guzki w skórze*, zmiany te mogą występować w każdym innym stopniu zaawansowania T1-3)
III (stadium regionalne późne)	T0, N2, M0	T4a – naciekanie ściany klatki piersiowej (naciekanie mięśni piersiowych nie oznacza naciekania ściany klatki piersiowej)
	T1, N2, M0	T4b – naciekanie skóry (bez obrazu raka zapalnego)
	T2, N2, M0	
	T3, N1, M0 T3, N2, M0	

Anatomiczny stopień zaawansowania [^]	TNM	Opis
IIIB	T4, N0-2, M0	T4c – łącznie obecność cech charakteryzujących T4a i T4b T4d – obraz raka zapalnego
IIIC	T1-4, N3, M0	Cecha N: N0 – nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych (przy wycięciu ≥ 10 węzłów chłonnych) N1 – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły ruchome (N1mi – mikroprzerzut [średnia 0,2-2mm]) N2 – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły nieruchome w stosunku do siebie lub otoczenia (N2a) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli węzły pachowe niezajęte) (N2b) N3 – obecne przerzuty w węzłach III piętra pachy (podobojczykowe) (N3a) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli są zajęte pachowe II i III piętra) (N3b) lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza (N3c) Cecha M: M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych w badaniach obrazowych lub w badaniu fizykalnym; cM0(i+) – obecność komórek raka lub depozytów komórek raka nie większych niż 0,2 mm stwierdzonych w badaniu mikroskopowym lub za pomocą metod molekularnych, np. w krwi krążącej lub w szpiku przy jednoczesnej nieobecności klinicznych lub radiologicznych objawów przerzutów M1 – stwierdza się przerzuty odległe
IV (stadium uogólnione)	T1-4, N1-3, M1	

[^] anatomiczną klasyfikację zaawansowania powinno się stosować wówczas, gdy nie są dostępne informacje na temat profilu molekularnego raka piersi; w przeciwnym razie należy stosować prognostyczną klasyfikację zaawansowania raka piersi;

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

Wśród badań pomocniczych stosowanych w celu rozpoznania raka piersi stosuje się wymienione w tabeli poniżej:

Tabela 4. Badania pomocnicze wykorzystywane w celu rozpoznania raka piersi.

Badanie pomocnicze	Charakterystyka
mammografia	podstawowe badanie służące do rozpoznania raka piersi, główne cechy zmiany, które powinny nasunąć podejrzenie raka piersi to: nieostro odgraniczone zagęszczenia tkanek miękkich, tworzące najczęściej tzw. guzki spikularne (nieregularny środek i liczna wypustki), które u blisko 90% świadczą o raku inwazyjnym oraz mikrozwapnienia, obecne w około 60% przypadków raka piersi, o złośliwym charakterze zmiany świadczą mikrozwapnienia linearne lub grudkowe, natomiast zwapnienia w obrębie skóry i naczyń lub duże, dobrze odgraniczone zwapnienia pierścieniowate, plamiste, okrągłe lub owalne nie sugerują rozpoznania raka piersi (Krzakowski 2024); badanie MMG (z ang. <i>mammography</i>) jest wykonywane w dwóch podstawowych projekcjach (skośnej i górno-dolnej) (PTOK 2020); przesiewowe wykonywanie mammografii jest zalecane przez większość towarzystw naukowych na świecie, rekomendacje te różnią się jednak w zakresie wieku, w którym powinno się rozpocząć i kończyć badania kontrolne, a także częstotliwości ich wykonywania. W warunkach polskich realizowany jest program profilaktyki onkologicznej skierowany do pacjentów w wieku 50-69 lat, którym przysługuje bezpłatne badanie mammograficzne piersi co dwa lata (lub co rok jeśli występują czynniki ryzyka rozwoju raka piersi) (MZ 2018);
USG	badanie stanowiące uzupełnienie mammografii. Ultrasonografia umożliwia diagnostykę różnicową torbieli i włókniakogruczolaków, przydatne do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (szczególnie u młodych kobiet), u których ocena mammografii jest utrudniona (Krzakowski 2024);

Badanie pomocnicze	Charakterystyka
MRI	badanie obrazowe o największej czułości (około 95%), stosowane standardowo u kobiet z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (tj. chorych z mutacją genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>), a również o pacjentów z podejrzeniem raka piersi, które w przeszłości były poddane operacji plastycznej piersi (np. implantacja protezy). Rola MRI stopniowo się zwiększa, szczególnie ze względu na szczegółowe obrazowanie rozległości naciekania nowotworu w przypadku pacjentów, u których wcześniejsze badania (mammografia, USG) są rozbieżne. Ponadto, MRI znajduje zastosowanie w różnicowaniu wznowy miejscowej i nietypowych zmian popromiennych (Krzakowski 2024);
badanie patomorfologiczne	klasyfikacja histologiczna raka piersi obejmuje dwa typy: • rak przedinwazyjny – stanowiący około 20% przypadków, przewodowy (DCIS) i zrazikowy (LCIS); • rak inwazyjny (naciekający) – dotyczący około 80% chorych: inwazyjny bliżej nieokreślony (NOS, z ang. <i>not otherwise specified</i>), zrazikowy, rdzeniasty, śluzotwórczy, cewkowy, inne rzadkie typy. Lepszym rokowaniem cechują się raki: rdzeniasty, śluzotwórczy i cewkowy. Rak zrazikowy charakteryzuje się trudnościami diagnostycznymi, ponieważ bardzo rzadko towarzyszą mu mikrozwapnienia (Krzakowski 2024);
badania molekularne	mają na celu określenie podtypu raka: luminalny A, luminalny B, HER2+ nieluminalny oraz potrójnie ujemny. Powyższy podział jest podstawą nowoczesnych, zindywidualizowanych technologii leczenia systemowego (Krzakowski 2024);
badania laboratoryjne	możliwe oznaczenie markerów raka piersi jak np. CA 15.3 lub CEA, jednak powyższe badania nie są zaleca w rutynowej praktyce klinicznej (Krzakowski 2024).

Amerykańskie towarzystwo naukowe ACR (z ang. *American College of Radiology*) opracowało system oceny zmian w piersi znajdujący zastosowanie w opisie badań MMG, MRI i USG – system BIRADS (z ang. *Breast Imaging Reporting and Data System*). W celu ustalenia stopnia wiarygodności uzyskanego wyniku oprócz opisu badania obrazowego powinno się zawrzeć ponadto informacje o budowie piersi. Wg systemu ACR wyróżnia się 4 typy piersi:

- typ 1 – budowa tłuszczowa (tkanka tłuszczowa zajmuje > 75% piersi);
- typ 2 – budowa tłuszczowo-gruczołowa z rozproszonymi obszarami tkanki włóknisto-gruczołowej;
- typ 3 – budowa gruczołowo-tłuszczowa (tkanka gruczołowa stanowi 51-75% piersi, niska czułość badania MMG);
- typ 4 – budowa gruczołowa (tkanka gruczołowa stanowi > 75% piersi; czułość badania MMG bardzo niska) (PTOK 2020).

Ostateczne rozpoznanie raka piersi jest stawiane na podstawie badania histopatologicznego i jest warunkiem bezwzględny rozpoczęcia leczenia. Materiał do badania uzyskuje się drogą biopsji pod kontrolą mammografii, rezonansu magnetycznego lub USG, przed podjęciem leczenia pierwotnego. Najczęściej tkankę pobiera się poprzez biopsję gruboigłową, chociaż w niektórych przypadkach możliwe jest przeprowadzenie biopsji cienkoigłowej. W uzyskanym materiale oznacza się stan receptorów ER i PgR

oraz ekspresję HER2 i Ki67, co może wskazywać na przebieg choroby i rokowanie. Wg klasyfikacji WHO dotyczącej zmian rozrostowych piersi wyróżnia się:

- łagodne zmiany rozrostowe;
- wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (UDH, z ang. *usual ductal hyperplasia*);
- zmiany prekursorowe: rak przewodowy (DCIS, z ang. *ductal carcinoma in situ*), rak zrazikowy (LCIS, z ang. *lobular carcinoma in situ*); wg klasyfikacji WHO z 2012 roku wyróżnia się 3 podtypy LCIS: klasyczny, z martwicą oraz ze znaczną atypią (pleomorficzny, typowy dla DCIS, jednak bez charakterystycznej ekspresji e-kadheryn); rak zrazikowy nie jest typowym nowotworem, ani stanem przedrakowym, natomiast istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia naciekającego raka piersi;
- zmiany brodawkowe;
- naciekający rak piersi (PTOK 2020).

W tabeli poniżej przedstawiono uproszczoną klasyfikację WHO nowotworów piersi.

Tabela 5. Uproszczona klasyfikacja WHO nowotworów piersi (PTOK 2020).

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
Łagodne zmiany proliferacyjne	Gruczolistość stwardniająca
	Gruczolistość apokrynowa
	Blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca
	Gruczołek cewkowy
	Gruczołek przewodowy
Wewnątrzprzewodowe zmiany proliferacyjne	Zwykła hiperplazja przewodowa
	Zmiany walcowatokomórkowe (w tym płaska atypia nabłonkowa)
	Atypowa hiperplazja przewodowa
Zmiany prekursorowe	Rak przewodowy in situ (DCIS)
	Neoplazja zrazikowa (rak zrazikowy in situ, atypowa hiperplazja zrazikowa)
	Rak zrazikowy in situ (LCIS)
Zmiany brodawkowe	Brodawczak wewnątrzprzewodowy:
	— z atypową hiperplazją
	— z rakiem przewodowym in situ
	— z rakiem zrazikowym in situ
	Wewnątrzprzewodowy rak brodawkowy
Naciekający rak piersi	Lity rak brodawkowy in situ
	Rak mikroinwazyjny
	Rak naciekający bez specjalnego typu – najczęstsza postać (70-80% raków naciekających)
	Rak naciekający zrazikowy – 10%
	Rak cewkowy
	Rak sitowaty
	Rak śluzowy
	Rak metaplastyczny

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
	Rak rdzeniasty (medularny)
Nowotwory mezenchymalne	Guzkowe zapalenie powięzi
	Naczyniak
	Mięsak naczyniowy
Nowotwory włóknonabłonkowe	Gruczołakowłókniak
	Guz liściasty (łagodny, graniczny, złośliwy)

Ze względu na to, że wśród raków piersi tego samego typu histologicznego występują wyraźne różnice w zakresie cech biologicznych, w rozpoznaniu patomorfologicznym podaje się dodatkowo stopień histologicznej złośliwości (nie dotyczy to raka rdzeniastego i mikroinwazyjnego). Aktualnie, zgodnie z zaleceniami WHO i AJCC rekomenduje się ocenę histologicznej złośliwości na podstawie klasyfikacji Blooma-Richardsona-Scarffa w modyfikacji Elstona i Ellisa, przedstawionej w tabeli poniżej (PTOK 2020).

Tabela 6. Ocena stopnia histologicznej złośliwości (PTOK 2020).

Cecha		Wynik	Ostateczna ocena stopnia złośliwości obejmująca zsumowanie niniejszych wyników
Formowanie cewek i gruczołów	> 75%	1	stopień 1 (<i>grade 1</i>) – 3 – 5 pkt stopień 2 (<i>grade 2</i>) – 6 – 7 pkt stopień 3 (<i>grade 3</i>) – 8 – 9 pkt
	10 – 75 %	2	
	< 10%	3	
Pleomorfizm jądrowy (stopień atypii jądrowej)	małe, regularne, jednorodne	1	
	umiarkowanie powiększone i niejednorodne	2	
	wyraźnie pleomorficzne	3	
Liczba figur podziału komórek raka	zależy od wielkości pola widzenia mikroskopu	1 – 3	

Elementem oceny patomorfologicznej jest określenie przy użyciu IHC (z ang. *Immunohistochemistry*) ekspresji receptorów hormonalnych – ER (z ang. *estrogen receptor*) oraz PgR (z ang. *progesterone receptor*), a także stanu HER2 i Ki67. Powyższe badanie należy powtórzyć w przypadku wznowy lub przerzutu, ponieważ w trakcie progresji może dojść do zmiany stanu receptorów (PTOK 2020).

Estrogen i progesteron to hormony steroidowe, które obok innych funkcji w organizmie, pełnią kluczową rolę w prawidłowym rozwoju gruczołu piersiowego. Rozwój ten jest możliwy dzięki interakcji receptora hormonu z odpowiednim ligandem (estrogenem lub progesteronem). Kompleks ligand-receptor uruchamia szlak sygnałowy, prowadzący do podziału komórek. W przypadku procesu nowotworowego dochodzi do nadmiernej ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, co prowadzi do niekontrolowanego podziału komórek i powstawania guzów. **W kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn ER lub PgR w $\geq 1\%$ komórek raka jest traktowany jako dodatni (w dalszej części rozdziału**

raki te będą nazywane HR+ bądź HR-dodatnie lub hormonowrażliwe). Raki bez ekspresji ER i PgR klasyfikuje się jako niepodatne na hormonoterapię (HT), natomiast ich ekspresja wiąże się z wrażliwością na HT, mniejszą wrażliwością na chemioterapię (CTH) i lepszym rokowaniem (PTOK 2020). Ze względu na to, że ekspresja PR zależy od ER, w przypadku hormonowrażliwego raka piersi nadmierna ekspresja zwykle dotyczy obu receptorów, ER i PgR, a rzadziej tylko jednego z nich, ER lub PgR. Kwestia nadekspresji jedynie PgR wciąż pozostaje kontrowersyjna, jednak warto zauważyć, że dotyczy to niewielkiego odsetka pacjentów z rakiem piersi (Bae 2015, Shen 2015).

Stan HER2 ocenia się za pomocą 4-stopniowej skali zaproponowanej w 2013 roku przez komitet ASCO/CAP (z ang. *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists*; PTOK 2020). Obecnie obowiązuje modyfikacja algorytmu oceny HER2 ASCO/CAP z 2023 r. (ASCO 2023, Wolff 2023). Aktualne zasady oceny ekspresji HER2 wg ASCO/CAP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Zasady oceny ekspresji HER2 wg ASCO/CAP 2023 (Wolff 2023).

Wynik oceny	Opis obserwowanych zmian	Interpretacja (stan HER2)
HER2 0	Brak reakcji lub reakcja błonowa nieciągła słaba lub ledwie widoczna i obecna w mniej lub równo 10% komórek nowotworowych	Wynik UJEMNY
HER2 1	Reakcja błonowa nieciągła słaba lub ledwie widoczna i obecna w powyżej 10% komórek nowotworowych	Wynik UJEMNY
HER2 2	Obecna ciągła błonowa reakcja o słabym lub o średnim nasileniu w więcej niż 10% komórek raka naciekającego	Wynik NIEJEDNOZNACZNY
HER2 3	Silna ciągła reakcja błonowa w powyżej 10% komórek nowotworowych	Wynik DODATNI

W przypadku uzyskania wyniku 2+, który jest niejednoznaczny (graniczny) wymagana jest ocena liczby kopii genu *HER2* metodą hybrydyzacji *in situ* np. FISH (z ang. *fluorescent in situ hybridization*) lub CISH (z ang. *chromogenic in situ hybridization*). W tabeli poniżej przedstawione kryteria oceny stanu receptora HER2 metodami hybrydyzacji *in situ* (ASCO 2023, Wolff 2023).

Tabela 8. Algorytm decyzji diagnostycznych, po wykonaniu badań hybrydyzacji *in situ* (ISH, z ang. *insitu hybridization*) wg ASCO/CAP 2023 (ASCO 2023, Wolff 2023).

Algorytm decyzji diagnostycznych, po wykonaniu badań ISH		
ISH- sonda pojedyncza		
Średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> w komórce raka inwazyjnego	Dodatkowe badanie IHC	Wynik oceny
< 4,0	-	UJEMNY
≥ 4,0 i < 6,0	0 lub 1+	UJEMNY
	2+	Należy wykonać ISH sondą podwójną

Algorytm decyzji diagnostycznych, po wykonaniu badań ISH				
	3+		DODATNI	
> 6,0	-		DODATNI	
ISH- sonda podwójna				
HER2/CEP17	Liczba kopii genu HER2	IHC z tego samego materiału	Ocena IHC łącznie z ISH	Wynik oceny
≥ 2	≥ 4,0	-	-	DODATNI
	< 4,0	3+	-	DODATNI
		2+	inny wynik ISH	DODATNI
			HER2/CEP17 ≥ 2, kopii HER2 < 4	UJEMNY + komentarz ¹
		0 lub 1+	-	UJEMNY
< 2	≥ 6,0	3+	-	DODATNI
		2+	inny wynik ISH	DODATNI
			HER2/CEP17 < 2, kopii HER2 ≥ 6	DODATNI
		0 lub 1+	-	UJEMNY + komentarz ²
	≥ 4,0 i < 6,0	3+	-	DODATNI
		2+	inny wynik ISH	DODATNI
			HER2/CEP17 < 2, kopii HER2 ≥ 4,0 i < 6,0	UJEMNY + komentarz ³
		0 lub 1+	-	UJEMNY + komentarz ³
	< 4,0	-	-	UJEMNY
- Istnieją ograniczone dowody dotyczące skuteczności terapii celowanej na HER2 pochodzące od małej grupy chorych z wskaźnikiem HER2/CEP17 ≥ 2,0 i średnią liczbą kopii HER2 < 4,0 na komórkę. W pierwszej generacji badań nad adjuwantowym trastuzumabem pacjenci z tej podgrupy, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej trastuzumab, nie wykazali poprawy w zakresie PFS ani OS, ale liczba takich przypadków była zbyt mała, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski. Ocena ekspresji IHC dla HER2 powinna być stosowana jako uzupełnienie ISH w celu określenia statusu HER2. Jeśli wynik IHC nie jest pozytywny na poziomie 3+, zaleca się, aby uznać próbkę za HER2-ujemną ze względu na niską liczbę kopii HER2 według ISH i brak nadekspresji białka; - Dane dotyczące skuteczności terapii celowanej na HER2 w przypadkach z wskaźnikiem HER2 < 2,0 i brakiem nadekspresji białka są niewystarczające, ponieważ tacy pacjenci nie kwalifikowali się do pierwszej generacji badań klinicznych nad adjuwantowym trastuzumabem. Gdy wyniki równoczesnego badania IHC są negatywne (0-1+), zaleca się uznanie próbki za HER2-ujemną; - Nie jest pewne, czy pacjenci ze średnią liczbą sygnałów HER2 wynoszącą ≥ 4,0 i < 6,0 na komórkę oraz wskaźnikiem HER2/CEP17 < 2,0 odnoszą korzyści z terapii celowanej na HER2 w przypadku braku nadekspresji białka (IHC 3+). Jeśli wynik testu dla próbki jest bliski progu wskaźnika ISH dla pozytywnego wyniku, istnieje większe prawdopodobieństwo, że powtórne testy mogą dać różne wyniki przez przypadek. Dlatego, gdy wynik IHC nie jest pozytywny na poziomie 3+, zaleca się uznanie próbki za HER2-ujemną bez dodatkowych testów na tej samej próbce.				

Ocena wskaźnika proliferacji Ki67 polega na określeniu odsetka jąder komórek raka wybarwionych przy zastosowaniu przeciwciał Ki67 w mikroskopie świetlnym. Aktualnie, nie ustalono kryterium dodatniego odczynu, ale zazwyczaj wartość odcięcia dla wysokiej proliferacji zawiera się w przedziale 20-29% (PTOK 2020).

Na podstawie oceny ekspresji powyższych receptorów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny i „typu normalnej piersi”, które w praktyce klinicznej zastępuje się ich surogatami opartymi na rutynowo ocenianych kryteriach patologicznych. W ten sposób możliwy jest podział raków na: luminalny typu A, luminalny typu B/HER2(-), luminalny typu B/HER2(+) oraz raki wyłącznie z ekspresją białka HER2, a także nie posiadające żadnych receptorów na powierzchni – raki potrójnie ujemne. W tabeli poniżej podsumowano definicje poszczególnych podtypów raka naciekającego (PTOK 2020). Niedawno zidentyfikowano również, że znaczna część guzów określanych jako HER2-ujemne wykazuje niską ekspresję HER2, dlatego zaproponowano oddzielną podkategorię pacjentów HER2-low (Agostinetti 2021).

Tabela 9. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów (PTOK 2020).

Cecha	Luminalny rak piersi					Potrójnie ujemny rak piersi
	Luminalny A	Luminalny B	HER2- dodatni			
			Luminalny HER2-dodatni	Nieluminalny HER2-dodatni		
ER	+	+	+	+	–	–
PgR	+	każdy	< 20%	każdy	–	–
HER2	–	–	–	+	+	–
Ki67	< 20%	≥ 20%	każdy	każdy	każdy	każdy

Docelową populację wnioskowanego programu lekowego stanowią chorzy na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi.

2.3 Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie w przypadku raka piersi zależy głównie od momentu wykrycia choroby, rodzaju nowotworu, jego zaawansowania oraz szybkości wdrożenia odpowiedniego leczenia. Do kluczowych czynników wpływających na przewidywany przebieg choroby należą: rozmiar guza, typ histologiczny i stopień złośliwości nowotworu, obecność i liczba przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, status receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR), obecność nacieku w naczyniach chłonnych i żylnych otaczających guz, status receptora HER2, wskaźnik proliferacji komórkowej Ki67 oraz biologiczny podtyp nowotworu (PTOK 2020).

Brak leczenia raka piersi nieuchronnie prowadzi do śmierci. Choroba może rozwijać się dynamicznie lub mieć wolniejszy, miejscowy przebieg, ale w obu przypadkach dochodzi do zniszczenia tkanki gruczołu piersiowego, powstania owrzodzeń i martwicy. Pięcioletnie przeżycia są ściśle zależne od stopnia zaawansowania: dla stopnia I wynoszą aż 95%, natomiast w stopniu IV spadają poniżej 5%. W Polsce średni wskaźnik 5-letniego przeżycia oceniono na 74% (Krzakowski 2024). Rokowania u mężczyzn chorych na raka piersi są zbliżone do tych obserwowanych u kobiet (KRN 2025).

Pomimo postępów w leczeniu zaawansowanego raka piersi typu HR-dodatniego i HER2-ujemnego, przeżywalność pacjentek z chorobą w stopniu IV po 5 latach sięga jedynie 36% (SEER 2022), a średni czas całkowitego przeżycia (OS) to około 3 lata (Howlander 2018). Szczególnie niekorzystne rokowanie dotyczy chorych z przerzutami do narządów trzewnych – ich całkowity czas przeżycia wynosi średnio 18-24 miesiące, w porównaniu do około 40 miesięcy u osób bez takich przerzutów (Cardoso 2020).

2.4 Epidemiologia

Świat i Europa

Chorobowość i zapadalność

Na raka piersi chorują prawie wyłącznie kobiety, rak piersi u mężczyzn stanowi około 1% ogółu zachorowań na ten nowotwór (PTOK 2020). Na całym świecie w 2022 roku zdiagnozowano ponad 2,3 miliona nowych przypadków raka piersi u kobiet, co stanowiło 11,6% nowotworów złośliwych rozpoznanych u obu płci. Chorobowość 5-letnia szacowana jest na blisko 8,2 milionów osób z rozpoznaniem raka piersi na świecie (GLOBOCAN 2022, GLOBOCAN 2022a). Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 10. Chorobowość i zapadalność na raka piersi na świecie i w Europie w 2022 r. – dane GLOBOCAN (GLOBOCAN 2022, GLOBOCAN 2022a).

Region	Chorobowość 1-rocza*		Chorobowość 3-letnia*		Chorobowość 5-letnia*		Zapadalność (ASR)*	
	liczba przypadków	/ 100 tys.	liczba przypadków	/ 100 tys.	liczba przypadków	/ 100 tys.	liczba przypadków	/ 100 tys.
Europa	510 807	132,2	1 456 489	377,0	2 298 495	594,5	557 532	75,6
Świat	1 871 979	47,9	5 255 780	134,3	8 178 393	209,0	2 296 840	46,8

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

* dane dotyczą wyłącznie kobiet; brak danych dla płci męskiej.

Umieralność

Zgodnie z danymi GLOBOCAN w 2022 r. na świecie odnotowano blisko 670 tys. zgonów z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 12,7 / 100 tys.). Z kolei w Europie odnotowano blisko 145 tys. zgonów spowodowanych tym nowotworem, a współczynnik umieralności był wyższy niż współczynnik na świecie – 14,6 / 100 tys. (GLOBOCAN 2022, GLOBOCAN 2022a), co zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Umieralność na raka piersi na świecie i w Europie w 2022 r. – dane GLOBOCAN (GLOBOCAN 2022, GLOBOCAN 2022a, GLOBOCAN 2022a).

Region	Liczba zgonów*	Współczynnik umieralności (ASR)
Europa	144 439	14,6
Świat	666 103	12,7

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

* dane dotyczą wyłącznie kobiet; brak danych dla płci męskiej.

Polska

Chorobowość i zapadalność

Zgodnie z danymi pochodzącymi z bazy Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2022 r. odnotowano 21 723 rozpoznań przypisanych do kodu ICD-10 C50 u obu płci z czego 99,2% u kobiet – 21 554 przypadków. W tym samym roku współczynnik zachorowalności standaryzowany względem populacji Europy wynosił 57,38 dla obu płci i 103,93 i dla kobiet (KRN 2025).

Tabela 12. Zachorowania na nowotwory złośliwe piersi (ICD-10: C50) w latach 2015-2022 – dane KRN (KRN 2025).

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Kobiety	18 737	19 133	19 019	19 443	20 304	17 756	21 079	21 554
Mężczyźni	144	153	144	160	155	115	167	169
Łącznie	18 881	19 286	19 163	19 603	20 459	17 871	21 246	21 723

Z kolei według danych z bazy GLOBOCAN w 2022 r. chorobowość na raka piersi w Polsce wynosiła 22 122 przypadków, z chorobowością 5-letnią 514,1 / 100 tys.. Zapadalność wносиła natomiast około 24,4 tys. przypadków (GLOBOCAN 2022, GLOBOCAN 2022a). Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 13. Chorobowość i zapadalność na raka piersi w Polsce w 2022 r. – dane GLOBOCAN (GLOBOCAN 2022, GLOBOCAN 2022a).

Region	Chorobowość 1-rocza*		Chorobowość 3-letnia*		Chorobowość 5-letnia*		Zapadalność (ASR)*	
	liczba przypadków	/ 100 tys.	liczba przypadków	/ 100 tys.	liczba przypadków	/ 100 tys.	liczba przypadków	/ 100 tys.
Polska	22 122	113,7	63 283	325,3	100 017	514,1	24 418	66,0

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

* dane dotyczą wyłącznie kobiet; brak danych dla płci męskiej.

Dane o liczbie dorosłych chorych leczonych z powodu raka piersi w Polsce (tj. dla których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: C50 wraz z podkodami) udostępnione przez NFZ wskazują, że w 2023 r. było to 243 670 osób (AWA AOTMiT *Kisqali* 07/05/2025).

Umieralność

W 2022 r., zgodnie z danymi KRN rak piersi ten był przyczyną 6 715 zgonów, z czego 6 611 u kobiet (współczynnik umieralności standaryzowany względem populacji Europy 18,79 ogółem i dla kobiet 31,21) (KRN 2025).

Tabela 14. Zgony na nowotwory złośliwe piersi (ICD-10: C50) w latach 2015-2022 – dane KRN (KRN 2025).

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Kobiety	6 319	6 493	6 670	6 895	6 951	6 956	6 406	6 715
Mężczyźni	67	83	71	75	83	77	63	104
Łącznie	6 386	6 576	6 741	6 970	7 034	7 033	6 469	6 611

Z kolei według danych z bazy GLOBOCAN w 2022 r. z powodu raka piersi w Polsce w 2022 r. odnotowano 8 723 zgonów u kobiet (GLOBOCAN 2022, GLOBOCAN 2022a).

Tabela 15. Umieralność na raka piersi w Polsce w 2022 r. – dane GLOBOCAN (GLOBOCAN 2022, GLOBOCAN 2022a).

Region	Liczba zgonów*	Współczynnik umieralności (ASR)
Polska	8 723	17,4

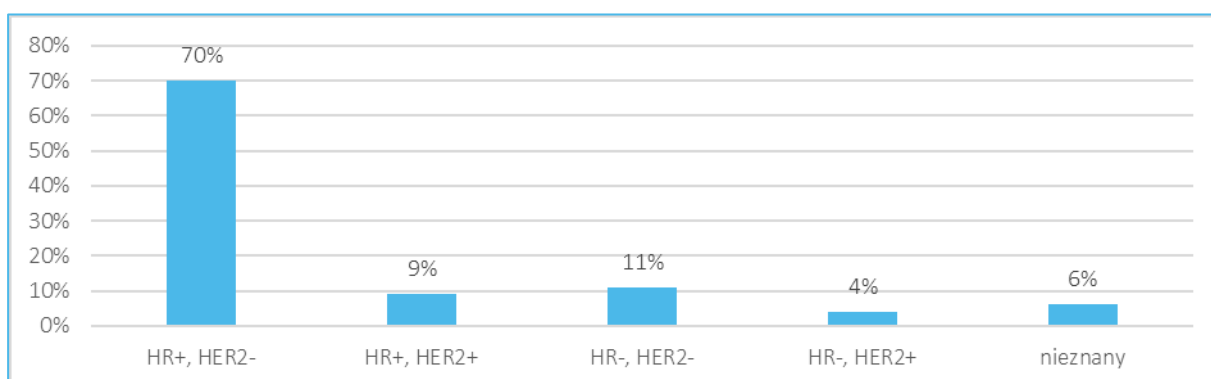
ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności (z ang. *age-standardized ratio*);

* dane dotyczą wyłącznie kobiet; brak danych dla płci męskiej.

Rak hormonozależny bez ekspresji HER2

Epidemiologia raka piersi różni się w zależności od jego statusu molekularnego. Szacuje się, że HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi jest najczęstszym spośród wszystkich podtypów tego nowotworu i stanowi do około 70% jego przypadków. Rak ER-dodatni, PgR-ujemny występuje w około 7-13% przypadków raka piersi, rak ER-ujemny, PgR-dodatni w około 1-4% przypadków raka piersi, natomiast rak ER-dodatni, PgR-dodatni w około 60–66% przypadków raka piersi (Bae 2015, Shen 2015). Natomiast chorzy z obecnością steroidowych (HR+) oraz jednoczesnym brakiem nadekspresji HER2 (HER2-) stanowią około 70% pacjentów z rakiem piersi (SEER 2022).

Wykres 1. Częstość występowania raka piersi w zależności od jego statusu molekularnego określonego z uwagi na obecność receptorów steroidowych i nadekspresję HER2 (SEER 2022).



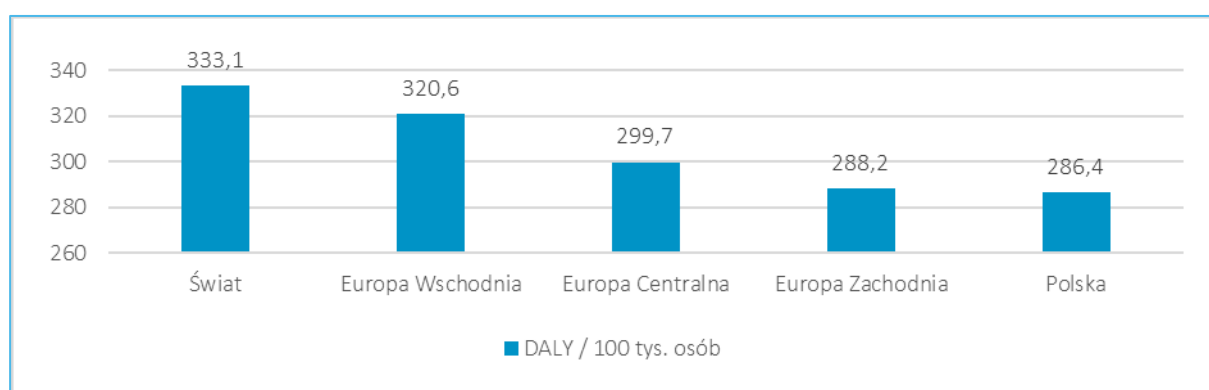
Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 4.

2.5 Wpływ choroby na jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne

Przejście do zaawansowanego stadium raka piersi ma znaczący wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL). Chorzy na przerzutowego raka piersi mogą doświadczać wyniszczających objawów, takich jak ból, zmęczenie, nudności, utrata apetytu, lęk i depresja, które mogą wpływać na ich zdolność do pracy i wykonywania codziennych czynności (Hamer 2017, Mustąǵ 2024). Istnieje również znaczące obciążenie dla opiekunów pacjentów z rozpoznaniem tego nowotworu, u których stwierdzono występowanie lęku i depresji (Goren 2014). Utrata sprawności fizycznej, brak możliwości kontynuowania dotychczasowych aktywności lub podejmowania nowych, a także silne obciążenie emocjonalne związane z rozpoznaniem i leczeniem raka piersi wpływają negatywnie na jakość życia pacjentki i stanowią istotne wyzwanie zarówno dla niej, jak i dla jej rodziny oraz bliskich. Choroba często prowadzi do wycofania się z życia zawodowego i społecznego, co pogarsza sytuację finansową chorej. Analizując społeczne i ekonomiczne skutki tego schorzenia, warto podkreślić, że nowotwory piersi – obok raka szyjki macicy i jajnika – należą do najczęstszych nowotworów występujących u młodych kobiet (w wieku 22-44 lat), zarówno pod względem zachorowalności, jak i śmiertelności. Straty ekonomiczne związane z chorobami nowotworowymi w tej grupie wiekowej są stosunkowo wysokie, głównie z powodu utraconej produkcji, którą można by było osiągnąć, gdyby ograniczono częstość występowania tych schorzeń (Nojszewska 2016). Z tego względu ważnym zagadnieniem związanym z rakiem piersi są nakłady ponoszone przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) na świadczenia związane z niezdolnością do pracy – w tym na zasiłki chorobowe, renty z tytułu niezdolności do pracy, renty socjalne, świadczenia rehabilitacyjne oraz rehabilitację leczniczą. W 2010 r. koszty ZUS związane z leczeniem nowotworów piersi, szyjki macicy

i jajnika wynosiły 248,3 mln zł, a do 2014 r. wzrosły one do 311,7 mln zł, co stanowiło od 0,96% do 16% wydatków na wszystkie jednostki chorobowe. Największy udział w tych kosztach miały wydatki na pacjentki z rakiem piersi – od 207,6 mln zł w 2010 r. do 234,3 mln zł w 2014 r. Z danych opublikowanych przez ZUS wynika również, że rosła liczba zaświadczeń lekarskich wydawanych pacjentkom z rozpoznaniem raka piersi – z 38 144 w 2012 r. do 46 479 w 2016 r., co oznacza wzrost o niemal 22%. Wraz ze wzrostem liczby zwolnień zwiększała się także łączna liczba dni absencji chorobowej – z 942 255 dni w 2012 r. do 1 099 652 dni w 2016 r. (wzrost o około 17%) (Nojszewska 2016). Zgodnie z najnowszymi dostępnymi danymi, w 2024 r. liczba dni absencji chorobowej z powodu raka piersi (C50) została oszacowana na łącznie blisko 1,5 mln (1 452 329 dni), na podstawie danych z ponad 80 tysięcy (80 387) wydanych zaświadczeń lekarskich (ZUS 2025). Z danych opublikowanych w badaniu *Global Burden of Disease 2021* wynika, że nowotwór ten odpowiadał za ponad 53% wszystkich utraconych lat życia skorygowanych o niesprawność (DALY, z ang. *Disability Adjusted Life-Years*) wśród nowotworów kobiecych (takich jak rak piersi, jajnika, szyjki macicy i trzonu macicy) na świecie. W grupie kobiet w wieku rozrodczym (15-49 lat) globalne obciążenie związane z rakiem piersi w 2021 r. wyniosło 333,1 DALY na 100 tysięcy osób, a najwyższe wskaźniki dla tej grupy wiekowej w Europie odnotowano w Europie Wschodniej, gdzie wynosiły 320,6 DALY / 100 tys. osób. W Polsce także zanotowano wysokie wartości tego wskaźnika – u kobiet w wieku 15-49 lat wyniosły one 286,4 DALY / 100 tys. osób (GBD 2021).

Wykres 2. Obciążenie chorobowe z powodu raka piersi u kobiet w wieku 15–49 lat w 2021 r. – dane GBD 2021 (GBD 2021).



Wysokie są również koszty leczenia chorych na raka piersi w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, które w 2017 r. wynosiły 446,61 mln zł a w 2023 r. 914,11 mln zł (pomimo zmiany kategorii dostępności trastuzumabu i.v. z leku udostępnianego w tym programie na lek finansowany z katalogu chemioterapii od marca 2023 r., co przyczyniło się do zmniejszenia kosztów leczenia w ramach programu) (NFZ 2025). Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Wykres 3. Kwoty refundacji dla leków finansowanych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, 2017-2023 (NFZ 2025).



Całkowite nakłady finansowe związane z leczeniem raka piersi, obejmujące zarówno koszty bezpośrednie, jak i pośrednie, w latach 2017, 2018 i 2019 wyniosły odpowiednio 305 mln €, 333 mln € oraz 345 mln €. Spośród kosztów bezpośrednich największy udział miał program lekowy, który pochłaniał niemal połowę całkowitych wydatków w tej kategorii. Pozostałe elementy kosztowe również wykazywały tendencję wzrostową, a najwyższe nakłady dotyczyły zabiegów chirurgicznych (około 15%), radioterapii (12%) oraz programu badań przesiewowych (10%). Szacunkowe koszty społeczne związane z rakiem piersi wyniosły około 120 364 tys. € (Seweryn 2022).

2.6 Leczenie

2.6.1 Ogólne zasady leczenia raka piersi

Leczenie operacyjne

Leczenie operacyjne raka piersi zazwyczaj przebiega dwuetapowo i składa się z: operacji w obrębie piersi (mastektomia lub leczenie oszczędzające pierś) oraz operacji w obrębie dołu pachowego (limfadenektomia pachowa lub biopsja węzła chłonnego wartowniczego). Obie procedury są planowane oddzielnie i dostosowywane indywidualnie do stopnia zaawansowania nowotworu oraz innych cech klinicznych. U pacjentek, u których nie stwierdza się klinicznych oznak przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, standardowo wykonuje się biopsję węzła wartowniczego (SNB, z ang. *sentinel node biopsy*). Jeśli nie stwierdzi się przerzutów, można zaniechać wycięcia węzłów chłonnych pachowych. W niektórych przypadkach można odstąpić od uzupełniającej limfadenektomii pachowej, nawet jeśli w węźle wartowniczym stwierdzono przerzuty. W przypadku obecności klinicznie widocznych przerzutów w dole pachowym, standardowym postępowaniem jest limfadenektomia pachowa (Krzakowski 2024).

Wczesne rozpoznanie raka piersi nie tylko zwiększa szanse na całkowite wyleczenie, ale również umożliwia przeprowadzenie mniej inwazyjnej operacji, co skutkuje mniejszym ryzykiem powikłań miejscowych oraz lepszym efektem kosmetycznym. Leczenie oszczędzające pierś (BCT, z ang. *breast conserving treatment*) polega na wycięciu guza nowotworowego w granicach tkanek zdrowych oraz biopsji węzła chłonnego wartowniczego lub usunięciu węzłów chłonnych pachowych. Wszystkie operacje BCT muszą być uzupełnione pooperacyjną radioterapią piersi. BCT można rozważyć u pacjentek w stopniu zaawansowania 0, I lub II, pod warunkiem że guz nie przekracza 3–5 cm w największym wymiarze (uwzględnia się tu także proporcję rozmiaru guza do wielkości piersi). Inne warunki to możliwość wycięcia guza z odpowiednio szerokim marginesem zdrowych tkanek, przewidywany dobry efekt estetyczny oraz brak przeciwwskazań (np. rak wielośrodkowy, rozległa wznowa raka po wcześniejszym leczeniu oszczędzającym, wcześniejsze napromienianie piersi). Poszerzenie zakresu wycięcia jest konieczne, jeśli w brzegach preparatu znajdują się ogniska raka przewodowego przedinwazyjnego lub raka naciekającego. Obecnie dopuszcza się BCT u pacjentek, które pierwotnie nie kwalifikowały się do takiego leczenia z powodu rozmiaru guza, ale po zastosowaniu leczenia systemowego uzyskano jego zmniejszenie (Krzakowski 2024).

Najczęściej stosowaną metodą amputacji piersi jest zmodyfikowana mastektomia radykalna (sposobem Maddena), polegająca na amputacji piersi wraz z węzłami chłonnymi dołu pachowego, bez usuwania mięśnia piersiowego większego i mniejszego. Głównym przeciwwskazaniem do tej procedury jest naciek

nowotworowy obejmujący powięź mięśnia piersiowego większego. Innym często wykonywanym zabiegiem jest mastektomia prosta (tj. usunięcie samego gruczołu bez węzłów chłonnych dołu pachowego), którą zwykle łączy się z jednoczesną biopsją węzła chłonnego wartowniczego. W Polsce powszechnie wykonuje się również operacje polegające na resekcji całego gruczołu piersiowego z jednoczesnym odtworzeniem kształtu piersi (mastektomia z oszczędzeniem skóry [SSM, z ang. *skin-sparing mastectomy*] lub z oszczędzeniem skóry i brodawki sutkowej [NSM, z ang. *nipple-sparing mastectomy*]) za pomocą ekspandera lub implantu; łączy się je z odpowiednią operacją w obrębie dołu pachowego. Często składową rekonstrukcji jest tzw. symetryzacja (powiększenie lub pomniejszenie zdrowej piersi, aby uzyskać symetrię obu piersi) (Krzakowski 2024).

W przypadku bardzo dużych guzów i szerokiego naciekania mięśnia piersiowego większego, po wcześniejszym leczeniu systemowym (chemioterapia lub hormonoterapia oraz – w przypadku raka HER2-dodatniego – leki anty-HER2), można wykonać radykalną mastektomię sposobem Maddena lub Halsteda (usunięcie całego sutka z mięśniami piersiowymi i węzłami chłonnymi) (Krzakowski 2024).

Operacje radykalne wykonuje się: u pacjentów w I i II stopniu zaawansowania – w pierwszym etapie leczenia, a u pacjentów w III stopniu zaawansowania – po skutecznym leczeniu systemowym. Niemniej jednak rozwój leczenia przedoperacyjnego spowodował częstsze stosowanie go przed operacją także u pacjentów w mniej zaawansowanym stadium (np. stopień II) (Krzakowski 2024).

Operacje paliatywne są przeprowadzane w wybranych przypadkach uogólnionego raka piersi, na przykład w przypadku nawrotu choroby w ścianie klatki piersiowej lub ucisku rdzenia kręgowego, pod warunkiem, że przewidywany czas przeżycia wynosi co najmniej kilka miesięcy. W przypadku złamań patologicznych kości lub w celu ich zapobiegania stosuje się leczenie ortopedyczne. U pacjentów z krwawiącymi, cuchnącymi owrzodzeniami stosuje się tzw. mastektomię toaletową (mastektomia prosta). Można także rozważyć doszczętne wycięcie ogniska pierwotnego u pacjentów z nielicznymi przerzutami w kościach i dobrą odpowiedzią na chemioterapię, co jest postępowaniem niestandardowym. Nie zaleca się leczenia chirurgicznego u pacjentów z pierwotnym uogólnieniem choroby bez uprzedniego leczenia systemowego i oceny odpowiedzi na takie leczenie (Krzakowski 2024).

Radioterapia

Radioterapia jest stosowana po operacji jako leczenie uzupełniające w przypadkach miejscowo zaawansowanego raka piersi, gdy istnieją wątpliwości co do całkowitego usunięcia zmiany nowotworowej, a także we wczesnych stadiach choroby po leczeniu oszczędzającym pierś. Wskazaniami do radioterapii

uzupełniającej są: przerzuty w ≥ 4 węzłach chłonnych, średnica usuniętego guza >5 cm lub obecność komórek nowotworowych w linii cięcia (Krzakowski 2024).

Napromienianie można rozważyć przy mniejszej liczbie zajętych węzłów chłonnych w grupie młodszych pacjentów oraz przy współistnieniu innych niekorzystnych czynników. Rezygnację z radioterapii można rozważyć po operacji oszczędzającej piersi u starszych pacjentów oraz w przypadku wysokozróżnicowanego raka przewodowego. W przypadku przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub w kościach (efekt przeciwbólowy) oraz zespołów uciskowych spowodowanych przez zmiany nowotworowe stosuje się radioterapię paliatywną (Krzakowski 2024).

Leczenie systemowe

Uzupełniające leczenie systemowe stosowane jest prawie u wszystkich pacjentów w celu zniszczenia mikroprzerzutów. Coraz częściej stosuje się leczenie przedoperacyjne (w celu zwiększenia odsetka pacjentów kwalifikujących się do BCT). **Chemioterapia ogrywa obecnie mniejszą rolę z powodu wprowadzenia leczenia hormonalnego.** Wskazaniem do chemioterapii uzupełniającej są głównie raki „trójjemne”. Stosuje się ją także rutynowo w połączeniu z lekami ukierunkowanymi na receptor HER2 – trastuzumabem i pertuzumabem – u pacjentów, u których stwierdzono nadekspresję receptora HER2 lub amplifikację genu *HER2*. Wskazania do chemioterapii zależą od współistnienia czynników zwiększonego ryzyka nawrotu (wysoki stopień złośliwości histologicznej [G3], wysoka aktywność proliferacyjna [Ki67], mniejsza ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych, przerzuty w ≥ 4 węzłach chłonnych, naciekanie okołoguzowych naczyń okołoguzowych naczyń chłonnych i/lub krwionośnych). W leczeniu przedoperacyjnym (terapia neoadjuwantowa) stosuje się schematy wielolekowe (4–6 cykli co 3 tygodnie), obejmujące dokсорubicynę z cyklofosfamidem, a następnie paklitaksel lub docetaksel oraz leczenie anty-HER2 u pacjentów HER2-dodatnich. Przedoperacyjne leczenie systemowe jest standardem postępowania w miejscowo zaawansowanych przypadkach raka piersi. Chemioterapia może być stosowana u pacjentów z rakiem we wczesnym stadium choroby, w celu zmniejszenia guza przed operacją (Krzakowski 2024).

W raku piersi HR-dodatnim/HER2-ujemnym proliferacja komórek i wzrost guza są stymulowane przez wiązanie się estrogenu z receptorem ER. Obniżenie poziomu estrogenu jest więc kluczowym celem terapeutycznym, który można osiągnąć za pomocą terapii hormonalnej, która zmniejsza produkcję estrogenu, moduluje sygnalizację estrogenu przez ER i/lub antagonizuje/degraduje ER (Huppert 2023).

Hormonoterapia obejmuje różne strategie, takie jak hamowanie produkcji estrogenu lub te bezpośrednie celowane w receptor ER:

- steroidowe/niesteroidowe inhibitory aromatazy (AI) (eksemestan, letrozol i anastrozol), które działają poprzez blokowanie konwersji androgenów do estrogenów, co obniża poziom krążącego estradiolu (E2) i w konsekwencji zmniejsza aktywację ER;
- selektywne modulatory receptorów estrogenowych (SERM, z ang. *selective estrogen receptor modulator*) (np. tamoksyfen) i selektywnych antagonistów receptorów estrogenowych (SERD, z ang. *selective estrogen receptor degrader*) (np. fulwestrant). SERMy konkurują z estrogenem o wiązanie z ER i wykazują mieszane zdolności agonistyczno/antagonistyczne w sposób zależny od tkanki. Z kolei SERDy tworzą niestabilny kompleks białkowy, który indukuje degradację białka ER przez proteasom (EPAR TRUQAP® 2024, Krzakowski 2024).

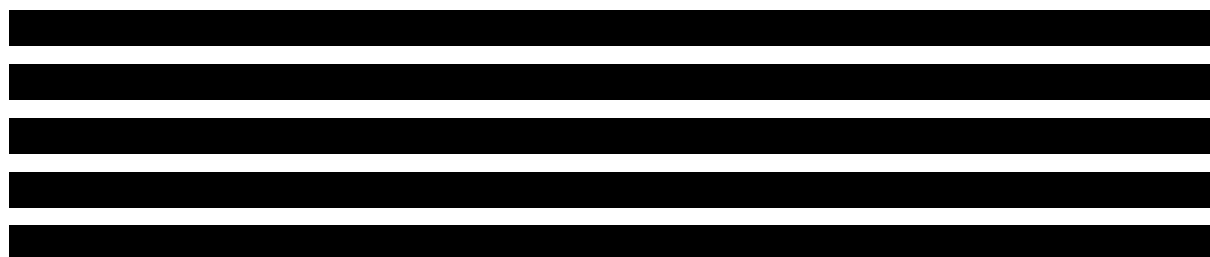
Z tego względu **leczenie hormonalne** stanowi podstawę leczenia uzupełniającego u chorych z potwierdzoną ekspresją receptorów estrogenowych lub progestagenowych w komórkach raka, przy czym hormonoterapia uzupełniająca nie powinna być stosowana jednocześnie z chemioterapią. Metody hormonoterapii raka piersi obejmują zastosowanie tamoksyfenu z supresją lub bez supresji czynności jajników za pomocą analogów gonadoliberyny (GnRH – leuprorelina, goserelina) u kobiet przed menopauzą oraz stosowanie inhibitora aromatazy w monoterapii lub w sekwencji z tamoksyfenem albo samego tamoksyfenu u kobiet po menopauzie. U chorych na hormonozależnego raka piersi z potwierdzeniem dodatniego stanu HER2 należy kojarzyć hormonoterapię uzupełniającą z trastuzumabem. Chorzy na raka piersi HER2-dodatniego powinni otrzymywać w ramach uzupełniającego postępowania okołooperacyjnego leki anty-HER2 w skojarzeniu z chemioterapią lub hormonoterapią w zależności od stanu receptorów hormonalnych. Okołooperacyjne leczenie anty-HER2 powinno być prowadzone przez 12 mies. (łącznie przed operacją i po niej) (Krzakowski 2024).

W przypadku raka piersi „trójujemnego” (ER-ujemnego, PgR-ujemnego, HER2-ujemnego) potwierdzoną wartość ma immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią, a u chorych z mutacją genów *BRCA* preferowane jest zastosowanie inhibitorów PARP (Krzakowski 2024).

Leczenie systemowe chorych na raka piersi w stadium uogólnionym przy obecności wskazań do takiego leczenia tj. przede wszystkim obecności receptorów estrogenowych i progesteronowych i braku ekspresji HER2 (a także innych jak: wolna dynamika choroby, długi czas wolny od nawrotu choroby, przerzuty w tkankach miękkich i kośćcu oraz powoli postępujące zmiany w narządach mięszzowych, przeciwwskazania do chemioterapii, starszy wiek) **polega na zastosowaniu hormonoterapii** lub podawaniu trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku raka HER2-dodatniego (Krzakowski 2024).

W ramach hormonoterapii uogólnionego raka piersi stosuje się tamoksyfen, fulwestrant (inny antagonist receptoru estrogenowego), inhibitory aromatazy, inhibitory kinaz cyklinozależnych 4 i 6 (CDK4/6), ablację jajników metodą chirurgiczną lub farmakologiczną oraz progestageny. U chorych z „ujemnym” stanem HER2 w przypadku progresji choroby w trakcie terapii inhibitorem aromatazy można zastosować ewerolimus (inhibitor szlaku mTOR) w skojarzeniu z eksemestanem (lek hormonalny) lub z jednym z inhibitorów kinaz cyklinozależnych (Krzakowski 2024).

Inhibitory kinaz cyklinozależnych 4 i 6 (CDK4/6) stanowią istotny element leczenia zaawansowanego raka piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi (HR+) i ujemnym receptorem HER2 (HER2-) już od wczesnego, I liniowego etapu leczenia. Do najczęściej stosowanych inhibitorów należą palbocyklib, rybocyklib oraz abemacyklib. W jądrze komórkowym kompleks CDK4/6-cykлина D1 inicjuje przejście z fazy G1 do fazy S, co pobudza komórkę do wzrostu i podziału. Z tego względu hamowanie CDK4/6 pomaga kontrolować wzrost komórek nowotworowych poprzez indukowanie zatrzymania w fazie G1 i zmniejszanie proliferacji (ChPL IBRANCE 2025). **Obecnie powszechnie stosowane strategie leczenia chorych HR+, HER2- obejmują zastosowanie skojarzeń lekowych inhibitorów CDK4/6 z fulwestrantem lub inhibitorem aromatazy.** W badaniu *Duchnowska 2025* oszacowano, że wśród polskich chorych na HR+, HER2- przerzutowego raka piersi w okresie od września 2017 r. do grudnia 2024 r. 40% otrzymywało leczenie inhibitorem CDK4/6 i fulwestrantem, a 60% inhibitorem CDK4/6 i inhibitorem aromatazy



U chorych z patogennymi mutacjami *BRCA* skuteczność hormonoterapii można zwiększyć poprzez jej skojarzenie z inhibitorami systemu naprawy uszkodzeń DNA w komórkach nowotworu (inhibitory polimerazy poliADP-rybozy [PARP] – olaparyb, talazoparyb, rukaparyb i niraparyb). U chorych na zaawansowanego raka „trójujemnego” uzasadnione jest stosowanie chemioterapii w skojarzeniu z immunoterapią lub sacytuzumabu gowitekanu (koniugat przeciwciała monoklonalnego i leku cytotoksycznego) (Krzakowski 2024).

Odrębną grupę stanowią chorzy z aktywacją szlaku PI3K/AKT/mTOR, która często jest nasiloną w raku piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym (Miller 2011, Paplomata 2014), a u których korzystne może być stosowanie antagonisty ER w połączeniu z hamowaniem PI3K/AKT/mTOR (Bosch 2015, Toska 2017). Pierwszym lekiem ukierunkowanym molekularnie możliwym do zastosowania w przypadku raka piersi

HR-dodatniego, HER2-ujemnego wyłącznie u pacjentów z obecną mutacją genu *PIK3CA* był zarejestrowany w Europie w lipcu 2020 r. alpelisyb (Piqray®), który należy stosować w skojarzeniu z fulwestrantem (ChPL Piqray 2025). Innymi lekami oddziałującymi na szlak sygnalizacyjny PI3K/AKT/mTOR są kapiwasy (Truqap®) stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem u chorych na raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego z mutacją genu *PIK3CA* lub *AKT1* lub *PTEN* (ChPL Truqap 2025) lub inawolisib (Itovebi®) stosowany w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem u chorych na raka piersi ER-dodatniego, HER2-ujemnego z nawrotem podczas lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia ET stosowanej w leczeniu adjuwantowym (CHMP Itovebi 2025).

2.6.2 Wytyczne kliniczne

W dniu 7 lipca 2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w języku angielskim w latach 2022-2025, przez wiodące towarzystwa/organizacje europejskiej i północnoamerykańskie.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- *Ministra Zdrowia w sprawie kluczowych zaleceń w zakresie opieki onkologicznej dotyczących organizacji i postępowania klinicznego w raku piersi (MZ 06/09/2024);*
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Praktycznej (PTOK) z 2020 r. (PTOK 2020);*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Poland Edition z 2024 r. (NCCN 4.2024, NCCN 4.2024a);*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2025 r. (NCCN 4.2025);*
- *European Society for Medical Oncology z 2025 r. [ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines] (ESMO 2025);*
- *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) z 2025 r. (AGO 2025, AGO 2025a, AGO 2025b, AGO 2025c);*
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2024 r. (ASCO 2024, ASCO 2024a);*
- *wytyczne opracowane podczas Advanced Breast Cancer (ABC) International Consensus Conference z 2024 r. (ABC 2024);*
- *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) i Spanish Collaborative Group for the Study, Treatment and Other Experimental Strategies in Solid Tumors (SOLTI) z 2022 r. (SEOM-GEICAM-SOLTI 2023).*

Zgodnie z treścią odnalezionych dokumentów u chorych na raka piersi z cechą HR+ w pierwszej kolejności należy rozważyć hormonoterapię (PTOK 2020, ASCO 2024). Kluczowa jest również ocena statusu menopauzalnego, a pacjentkom przed menopauzą należy zapewnić supresję lub ablację jajników (ASCO 2024). Wybór hormonoterapii zależy od wcześniejszego leczenia uzupełniającego i długości okresu wolnego od choroby. Konieczne jest zrównoważenie korzyści terapeutycznych z potencjalnymi działaniami niepożądanymi (NCCN 4.2025, PTOK 2020).

Zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych, tworzących polską adaptację wytycznych NCCN (*NCCN 4.2024, NCCN 4.2024a*) **jako standard leczenia chorych z cechą HR+/HER2- należy zastosować hormonoterapię w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 w tym skojarzenie palbocyklibu z fulwestrantem jako opcję preferowaną**, a sposoby leczenia kobiet przed i po menopauzie są takie same, przy czym w pierwszej z tych grup konieczne jest zahamowanie czynności jajników.

W przypadku chorych HR-dodatnich, HER2-ujemnych w leczeniu I linii można zastosować:

- u chorych w okresie pomenopauzalnym (PTOK 2020, NCCN 4.2025) lub przed menopauzą poddanych ablacji jajników lub supresji (NCCN 4.2025):
 - **skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6** (PTOK 2020: I, A) np. fulwestrant + abemacyklib (AGO 2025: LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); **fulwestrant + palbocyklib** (AGO 2025: LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); fulwestrant + rybocyklib (AGO 2025: LoE: 1b, GR: A, AGO: ++);
 - skojarzenie inhibitora aromatazy z inhibitorem CDK4/6 (PTOK 2020: I, A) np. inhibitor aromatazy + rybocyklib (NCCN 4.2025: 1; AGO 2025: LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); inhibitor aromatazy + abemacyklib (NCCN 4.2025: 2A; AGO 2025: LoE: 1b, GR: A, AGO: +); inhibitor aromatazy + palbocyklib (NCCN 4.2025: 2A; AGO 2025: LoE: 1b, GR: A, AGO: +);
 - fulwestrant (PTOK 2020: I, B;);
 - inhibitor aromatazy (PTOK 2020: I, B;);
- u chorych w okresie przedmenopauzalnym (AGO 2025):
 - **GnRHa + fulwestrant + inhibitor CDK4/6** (AGO 2025: LoE: 2B, GR: B, AGO: ++);
 - GnRHa + inhibitor aromatazy + inhibitor CDK4/6: rybocyklib (AGO 2025: LoE: 1b, GR: B, AGO: ++); palbocyklib/abemacyklib (AGO 2025: LoE: 3b/5, GR: C, AGO: +);
 - GnRHa + tamoksyfen + palbocyklib/abemacyklib (AGO 2025: LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-);
 - GnRHa + tamoksyfen (AGO 2025: LoE: 1a, GR: A, AGO: +);
 - tamoksyfen (AGO 2025: LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-);
 - GnRHa + inhibitor aromatazy (AGO 2025: LoE: 2b, GR: B, AGO: +);
 - GnRHa + fulwestrant (AGO 2025: LoE: 1b, GR: B, AGO: +);

- inhibitor aromatazy bez OFS (AGO 2025: LoE: 3, GR: D, AGO: - -);
- u chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia inhibitorem aromatazy (PTOK)/adjuwantowej HT (NCCN 4.2025)/ lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia (PTOK 2020, NCCN 4.2025, ESMO 2025)/ nawrót w trakcie lub w bezpośrednio po terapii inhibitorem aromatazy (ASCO 2024a):
 - **skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6** (PTOK 2020: I, B; NCCN 4.2025: fulwestrant + rybocyklib [1]; fulwestrant + abemacyklib [1]; **fulwestrant + palbocyklib** [2A]; ESMO 2025: I, A – letrozol + palbocyklib [ESMO-MCBS v1.1 score: 2]; HT + rybocyklib [przed menopauzą: ESMO-MCBS v1.1 score: 5; po menopauzie: ESMO-MCBS v1.1 score: 4]; inhibitor aromatazy + abemacyklib [ESMO-MCBS v1.1 score: 2]; ASCO 2024a);
 - tamoksyfen (PTOK 2020: III, C;);
 - eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem (PTOK 2020: I, B);
- u chorych z nawrotem podczas leczenia uzupełniającego hormonoterapią lub ≤12 miesięcy po jego zakończeniu (ESMO 2025):
 - **skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6** (ESMO 2025: I, A; w przypadku mutacji *PIK3CA*: I, B).
- u chorych na raka piersi *de novo* (ESMO 2025)/ wcześniej nie stosujących HT, stosujących wyłącznie tamoksyfen lub nie stosujących wcześniejszej terapii inhibitorem aromatazy (anastrozol, eksemestan, letrozol) (ASCO 2024a):
 - inhibitor aromatazy w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (ASCO 2024a; ESMO 2025: I, A – letrozol + palbocyklib [ESMO-MCBS v1.1 score: 2]; HT + rybocyklib [przed menopauzą: ESMO-MCBS v1.1 score: 5; po menopauzie: ESMO-MCBS v1.1 score: 4]; inhibitor aromatazy + abemacyklib [ESMO-MCBS v1.1 score: 2]);
- u chorych z guzami z mutacją *PIK3CA*:
 - terapia skojarzona fulwestrant + palbocyklib + inawolisib (NCCN 4.2025: 1; ESMO 2025: I, A [ESMO-MCBS v1.1 score: 3]);
 - terapia skojarzona fulwestrant + palbocyklib (ESMO 2025: I, A [ESMO-MCBS v1.1 score: 4]);
 - terapia skojarzona fulwestrant + rybocyklib (ESMO 2025: I, A [ESMO-MCBS v1.1 score: 4]);
 - terapia skojarzona fulwestrant + abemacyklib (ESMO 2025: I, A [ESMO-MCBS v1.1 score: 4]);
 - terapia skojarzona fulwestrant + alpelisyb (PTOK 2020: I, B; ABC 2024);

- bez określenia szczegółowych warunków:
 - tamoksyfen (PTOK 2020: I, B; NCCN 4.2025: inny zalecany schemat 2A);
 - fulwestrant (NCCN 4.2025: inny zalecany schemat 2A);
 - fulwestrant w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (anastrozol, letrozol) (NCCN 4.2025: inny zalecany schemat 1);
 - anastrozol (NCCN 4.2025: inny zalecany schemat 2A);
 - letrozol (NCCN 4.2025: inny zalecany schemat 2A);
 - eksemestan (NCCN 4.2025: inny zalecany schemat 2A).

Jak wskazują eksperci hormonoterapia w postaci monoterapii powinna być zarezerwowana dla niewielkiej grupy pacjentek z chorobami współistniejącymi lub z wynikami sprawnościowymi, które wykluczają stosowanie inhibitorów CDK4/6 (ESMO 2025: V, B).

Według wytycznych chemioterapię stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów miękkich (tzw. *visceral crisis*) (PTOK 2020)/ u pacjentek z groźącą niewydolnością narządową (ESMO 2025), przy czym najnowsze z odnalezionych wskazują, że skojarzenie hormonoterapii z inhibitorem CDK4/6 jest preferowane zamiast chemioterapii, nawet przy rozległych zmianach trzewnych, a chemioterapia jest zalecana tylko w przypadku rzeczywistego kryzysu trzewnego (*visceral crisis*) (NCCN 4.2025).

Terapie rekomendowane w leczeniu I linii u chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego/przerzutowego raka piersi podsumowano w tabeli poniżej. W nawiasach kwadratowych zamieszczono stosowaną w dokumentach klasyfikację dowodów naukowych/rekomendacji, natomiast szczegóły dotyczące metodologii tych klasyfikacji, konfliktu interesów i źródeł finansowania publikacji zamieszczono w rozdziale 11.1 w załączniku.

Tabela 16. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Minister Zdrowia, 2024 r. (MZ 06/09/2024)	<u>Kluczowe zalecenia w zakresie opieki onkologicznej dotyczących organizacji i postępowania klinicznego w raku piersi:</u> - Leczenie hormonalne należy stosować u osoby chorej z inwazyjnym hormonozależnym rakiem piersi [kategoria dowodów NCCN: 1]; - Rodzaj leczenia zaawansowanego raka piersi należy uzależnić od histologicznego typu raka piersi, rozległości i umiejscowienia zmian, dynamiki wzrostu, wcześniejszego leczenia, stanu ogólnego, chorób współwystępujących i preferencji osoby chorej [kategoria dowodów NCCN: 1];
Polskie Towarzystwo Onkologii Praktycznej (PTOK), 2020 r. (PTOK 2020)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia chorych w stopniu IV, zasady ogólne:</u> - Chorzy na uogólnionego raka piersi powinni być objęte opieką wielodyscyplinarną z udziałem onkologa klinicznego, specjalisty radioterapii, chirurga-onkologa, specjalisty medycyny paliatywnej, specjalisty rehabilitacji/fizjoterapii, wyspecjalizowanej pielęgniarki i psychologa klinicznego [IV, A]; - W wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi należy uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, wcześniej zastosowane leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, schorzenia współistniejące i preferencje chorych [I, A]; - W momencie uogólnienia choroby w miarę możliwości zaleca się pobranie wycinka ze zmiany przerzutowej w celu potwierdzenia rozpoznania i określenia jej fenotypu [III, B]; <u>U chorych z cechą HR+ należy w pierwszej kolejności zastosować leczenie oparte na HT</u> [II, A] - U kobiet przed menopauzą zaleca się podobną HT jak u chorych po menopauzie, przy czym w tej grupie konieczne jest uzyskanie skutecznego zahamowania czynności jajników [II, B]; - U chorych z cechą HR+ CTH stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięszowych (tzw. <i>visceral crisis</i>) [III, B]; - Nie należy stosować jednocześnie CTH i HT [III, B]; - CTH jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą HR– oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT [II, A]; - Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CTH [I, B]; - CTH wielolekową należy stosować wyłącznie w sytuacjach, kiedy konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi [III, B]; - Jeśli u chorych z cechą HR+ leczenie rozpoczęto od CTH, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT [IV, C]; - U chorych z cechą HER2+ wskazane jest kojarzenie CTH niezawierającej antracyklin z leczeniem anty-HER2 [I, A]; - W wybranych przypadkach można kojarzyć HT z leczeniem anty-HER2 [II, C]; - Odpowiedź w trakcie HT i CTH należy oceniać co 2–4 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej [IV, A]; - HT i leczenie anty-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności [II, B], a CTH — do osiągnięcia oczekiwanego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności [I, B]; - Leczenie systemowe wymaga monitorowania działań niepożądanych, ogólnego stanu chorej oraz odpowiedzi. Przed każdym cyklem CTH należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni — badania biochemiczne [III, A]; - Jeśli przy użyciu metod obrazowych nie można ocenić odpowiedzi lub jest ona niejednoznaczna, pomocne bywa monitorowanie stężenia surowiczych biomarkerów raka piersi [II, C]; - Nie zaleca się stosowania wielogenowych testów predykcyjnych [II, B];

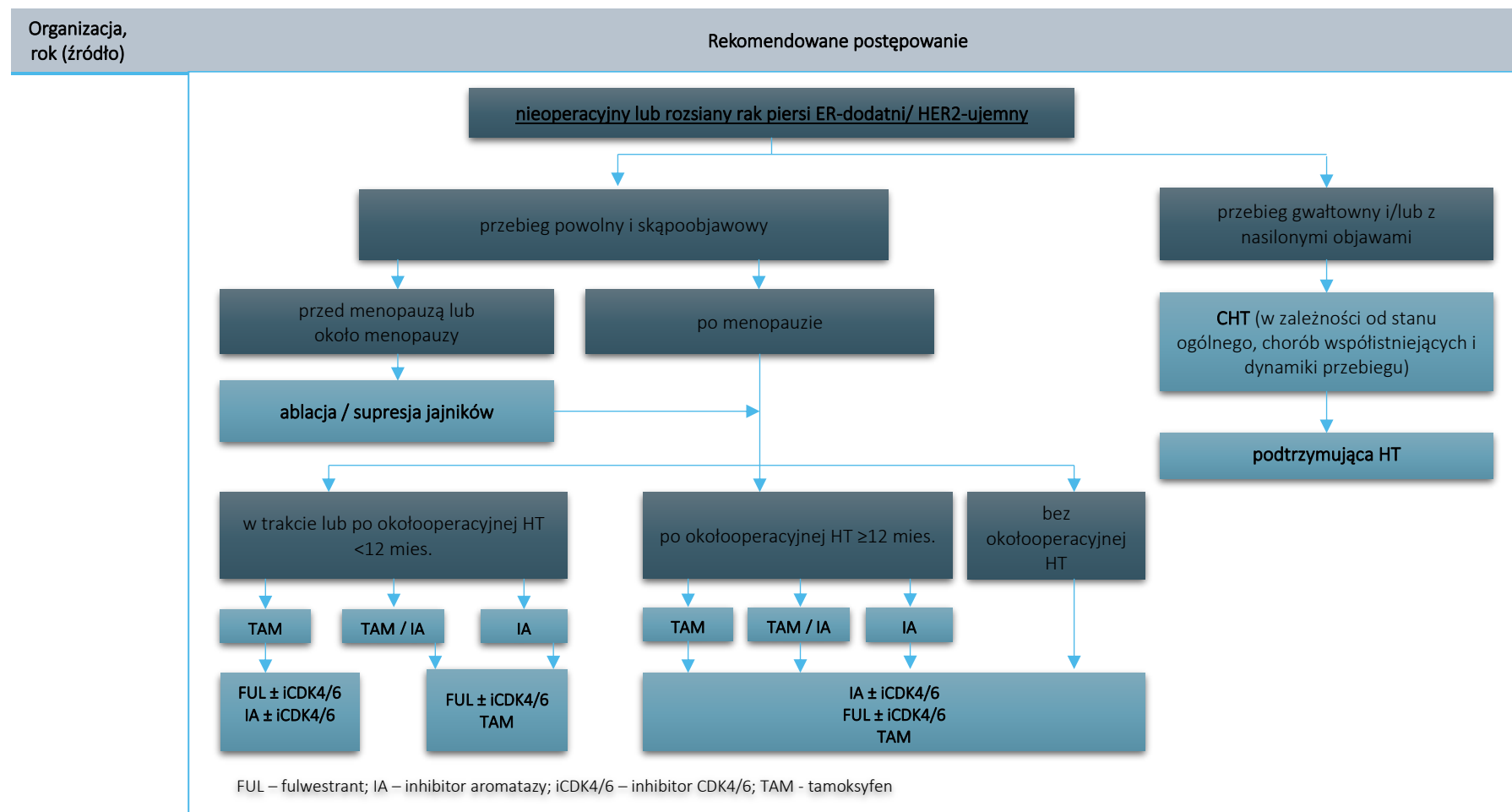
Wytyczne dotyczące leczenia chorych w stopniu IV, rak HR-dodatni, HER2-ujemny:

- U chorych na zaawansowanego raka piersi HR-dodatniego przed menopauzą wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji [I, B];
- W I linii leczenia zaawansowanego raka piersi HR-dodatniego/HER2-ujemnego można zastosować **tamoksyfen** [I, B], a u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy — **fulwestrant** [I, B], inhibitor aromatazy [I, B] oraz **skojarzenie inhibitora aromatazy lub fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6** [I, A];
- U chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej HT tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii można zastosować **fulwestrant** [I, B] lub **inhibitor aromatazy** [II, B] **w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6** [I, A];
- U chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia inhibitorem aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować **skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6** [I, B], **tamoksyfen** [III, C], **eksemestan w połączeniu z ewerolimusem** [I, B] lub (u chorych z mutacją *PIK3CA*) — **alpelisb z fulwestrantem** [I, B];
- W kolejnych liniach leczenia, w zależności od wcześniej zastosowanej terapii, stosuje się **niesteroidowe lub steroidowe inhibitory aromatazy, tamoksyfen, fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny** [II, B];

Schemat 1. Ogólne zasady leczenia w zaawansowanym raku piersi ER-dodatnim wg PTOK (PTOK 2020).



Schemat 2. Strategia systemowego leczenia w zaawansowanym raku piersi ER-dodatnim/HER2-ujemnym wg PTOK (PTOK 2020).



National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Poland Edition,

Raki luminalne HER2-ujemne (NCCN 4.2024a)

- U chorych z cechą HR+/HER2- należy zastosować HT w skojarzeniu (w 1. lub 2. linii HT) z inhibitorem CDK4/6;
- U chorych z progresją na wcześniejszą HT i z obecnością mutacji *PIK3CA* w komórkach nowotworu, HT 2. linii można skojarzyć z inhibitorem szlaku PI3K;
- Sposoby leczenia kobiet przed i po menopauzie są takie same, przy czym w pierwszej z tych grup konieczne jest zahamowanie czynności jajników;

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
2024 r. (NCCN 4.2024, NCCN 4.2024a)	• CHT jest uzasadniona jedynie w przypadku oporności na HT oraz szybkiej progresji nowotworu z zagrażającym życiu masywnym zajęciem narządów miękkich; w tej drugiej sytuacji po zakończeniu CHT należy rozważyć HT; • HT (ew. z dodatkiem inhibitora CDK4/6 lub inhibitora szlaku PI3K) należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności; • CHT i HT nie należy stosować jednocześnie. Wytyczne dotyczące terapii systemowej ER- i/lub PgR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi nawrotowego nieoperacyjnego (miejscowo lub regionalnie) lub przerzutowego (w stadium IV M1) u kobiet po menopauzie lub przed menopauzą poddanych ablacji jajników lub supresji – terapia pierwszej linii • Opcje terapeutyczne preferowane: ◦ Inhibitor aromatazy + inhibitor CDK4/6 – inhibitor aromatazy + rybocyklib [1]; inhibitor aromatazy + abemacyklib [2A]; inhibitor aromatazy + palbocyklib [2A]; ◦ Fulwestrant + inhibitor CDK4/6 – fulwestrant + rybocyklib [1]; fulwestrant + abemacyklib [1]; fulwestrant + palbocyklib [2A] • Inne zalecane schematy możliwe do zastosowania w pierwszej i kolejnych liniach leczenia: fulwestrant [2A]; anastrozol [2A]; letrozol [2A]; tamoksyfen [2A]; eksemestan [2A];
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2025 r. (NCCN 4.2025)	Wytyczne ogólne dotyczące wyboru terapii systemowej ER- i/lub PgR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi nawrotowego nieoperacyjnego (miejscowo lub regionalnie) lub przerzutowego (w stadium IV M1) • Ocena funkcji jajników: ◦ Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić poziom estradiolu w surowicy; ◦ U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym: supresja, ablacja lub resekcja jajników w połączeniu z terapią antyestrogenną jest skuteczniejsza niż sama hormonoterapia. Supresję funkcji jajników należy rozpocząć przed lub równocześnie z hormonoterapią. • Wybór hormonoterapii zależy od wcześniejszego leczenia uzupełniającego i długości okresu wolnego od choroby. Konieczne jest zrównoważenie korzyści terapeutycznych z potencjalnymi działaniami niepożądanymi; • Terapia skojarzona: hormonoterapia + inhibitor CDK4/6 ◦ Skojarzenie hormonoterapii z inhibitorem CDK4/6 jest preferowane zamiast chemioterapii, nawet przy rozległych zmianach trzewnych; ◦ Chemioterapia jest zalecana tylko w przypadku rzeczywistego kryzysu trzewnego (<i>visceral crisis</i>); ◦ W przypadku pacjentek w złym stanie ogólnym lub z wieloma chorobami współistniejącymi można rozważyć monoterapię inhibitorem aromatazy; • Zarządzanie toksycznością (szczególnie ważne na wczesnym etapie terapii) jest kluczowe. • Czas trwania odpowiedzi na początkową hormonoterapię może służyć jako wskazówka dla oceny potencjalnych korzyści z kontynuowania hormonoterapii w dalszych liniach leczenia. Wytyczne dotyczące terapii systemowej ER- i/lub PgR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi nawrotowego nieoperacyjnego (miejscowo lub regionalnie) lub przerzutowego (w stadium IV M1) u kobiet po menopauzie lub przed menopauzą poddanych ablacji jajników lub supresji – terapia pierwszej linii • Opcje terapeutyczne preferowane: ◦ Inhibitor aromatazy + inhibitor CDK4/6 – inhibitor aromatazy + rybocyklib [1]; inhibitor aromatazy + abemacyklib [2A]; inhibitor aromatazy + palbocyklib [2A]; ◦ W przypadku pacjentek z progresją choroby podczas adiuwantowej HT lub nawrót w ciągu 12 miesięcy po jej zakończeniu: fulwestrant + inhibitor CDK4/6 – fulwestrant + rybocyklib [1]; fulwestrant + abemacyklib [1]; fulwestrant + palbocyklib [2A] • Schematy użyteczne w określonych sytuacjach klinicznych:

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
European Society for Medical Oncology, 2025 r. [ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines], 2025 (ESMO 2025)	- o W przypadku pacjentek HER2-ujemnych z mutacją aktywującą <i>PIK3CA</i> z progresją choroby podczas adiuwantowej HT lub nawrót w ciągu 12 miesięcy po jej zakończeniu: fulwestrant + palbocyklib + inawolisib [1]; • Inne zalecane schematy możliwe do zastosowania w pierwszej i kolejnych liniach leczenia: fulwestrant [2A]; fulwestrant + niesteroidowy inhibitor aromatazy (anastrozol, letrozol) [1]; anastrozol [2A]; letrozol 2A; tamoksyfen [2A]; eksemestan [2A];
	Wytyczne dotyczące terapii systemowej HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi nawrotowego nieoperacyjnego (miejscowo lub regionalnie) lub przerzutowego (w stadium IV M1) u kobiet z masywnymi przerzutami do narządów trzewnych (<i>visceral crisis</i>) – terapia pierwszej linii - o W przypadku pacjentek bez mutacji linii zarodkowej <i>BRCA1/2</i> i/lub statusem HER2 IHC 0+, 1+/ISH negatywnym: chemioterapia systemowa [1; opcja preferowana] lub trastuzumab derukstekan [2A; inny zalecany schemat]; - o W przypadku pacjentek z mutacjami linii zarodkowej <i>BRCA1/2</i>: inhibitory PARP (olaparyb, talazoparyb) [1; opcje preferowane];
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), 2025 (AGO 2025, AGO 2025a, AGO 2025b, AGO 2025c)	Wytyczne dotyczące leczenia raka piersi przerzutowego HR-dodatniego oraz HER2-ujemnego- terapia I linii: • Inhibitor aromatazy w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 jest standardem leczenia pierwszego rzutu u pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi <i>de novo</i> lub w nawrocie >12 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego hormonoterapią. Terapia ta wiąże się ze znaczącymi korzyściami w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego oraz z utrzymaniem lub poprawą jakości życia [I, A]. Obejmuje ona: letrozol + palbocyklib [ESMO-MCBS v1.1 score: 2]; HT + rybocyklib [przed menopauzą: ESMO-MCBS v1.1 score: 5; po menopauzie: ESMO-MCBS v1.1 score: 4]; inhibitor aromatazy + abemacyklib [ESMO-MCBS v1.1 score: 2] • Fulwestrant w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 jest zalecany u pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi, które doświadczyły nawrotu podczas leczenia uzupełniającego hormonoterapią lub ≤12 miesięcy po jego zakończeniu. Terapia ta wiąże się ze znaczącymi korzyściami w zakresie przeżycia wolnego od progresji i całkowitego przeżycia oraz z utrzymaniem lub poprawą jakości życia [I, A]; w przypadku mutacji <i>PIK3CA</i>: [I, B]. • Dla pacjentek z guzami z mutacją <i>PIK3CA</i>, jeśli dostępne, zalecane jest skojarzenie: fulwestrant + palbocyklib + inawolisib [ESMO-MCBS v1.1 score: 3] [I, A]; fulwestrant + palbocyklib [ESMO-MCBS v1.1 score: 4]; fulwestrant + rybocyklib [ESMO-MCBS v1.1 score: 4]; fulwestrant + abemacyklib [ESMO-MCBS v1.1 score: 4] • Monoterapia HT jako leczenie I linii powinna być zarezerwowana dla niewielkiej grupy pacjentek z chorobami współistniejącymi lub z wynikami sprawnościowymi, które wykluczają stosowanie inhibitorów CDK4/6 [V, B]. • Kobiety przed i okołomenopauzalne muszą otrzymać terapie skutkujące zahamowaniem czynności jajników jako uzupełnienie do wszystkich terapii hormonalnych [I, A]. • U pacjentek z groźącą niewydolnością narządową w chwili rozpoznania przerzutowego raka piersi preferowaną opcją jest chemioterapia [V, B].
	Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. Poniżej przedstawiono zalecane leczenie w I linii leczenia. Pominięto zalecenia dotyczące raka piersi HER2-dodatniego Przerzutowy rak piersi HER2-ujemny/HR-dodatni • Hormonoterapia w I linii leczenia w przypadku braku mutacji/rearanzacji, u chorych HER2-ujemnych w okresie przedmenopauzalnym: 1. GnRHa + fulwestrant + inhibitor CDK4/6 [LoE: 2B, GR: B, AGO: ++]; 2. GnRHa + inhibitor aromatazy + rybocyklib [LoE: 1b, GR: B, AGO: ++]; 3. GnRHa + inhibitor aromatazy + palbocyklib/abemacyklib [LoE: 3b/5, GR: C, AGO: +]; 4. GnRHa + tamoksyfen + palbocyklib/abemacyklib [LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-]; 5. GnRHa + tamoksyfen [LoE: 1a, GR: A, AGO: +];

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	6. Tamoksyfen [LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-]; 7. GnRHa + inhibitor aromatazy [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; 8. GnRHa + fulwestrant [LoE: 1b, GR: B, AGO: +]; 9. Inhibitor aromatazy bez OFS [LoE: 3, GR: D, AGO: --]; • <u>Hormonoterapia w I linii leczenia w przypadku braku mutacji/rearanzacji, u chorych HER2-ujemnych w okresie pomenopauzalnym:</u> 1. Rybocyklib + niesteroidowy inhibitor aromatazy [LoE: 1b, GR: A, AGO: ++]; 2. Rybocyklib + fulwestrant [LoE: 1b, GR: A, AGO: ++]; 3. Abemacyklib + niesteroidowy inhibitor aromatazy [LoE: 1b, GR: A, AGO: +]; 4. Abemacyklib + fulwestrant [LoE: 1b, GR: A, AGO: ++]; 5. Palbocyklib + niesteroidowy inhibitor aromatazy [LoE: 1b, GR: A, AGO: +]; 6. Palbocyklib + fulwestrant [LoE: 1b, GR: A, AGO: ++]; • <u>Chemioterapia w I linii leczenia HR-dodatniego, HER-ujemnego raka piersi – w przypadku raka ER-dodatniego wyłącznie przy braku możliwości zastosowania HT:</u> o <u>mochemioterapia:</u> paklitaksel, docetaksel [LoE: 1a, GR: A, AGO: ++]; doksorubicyna, epirubicyna, doksorubicyna liposomalna [LoE: 1a, GR: A, AGO: ++]; wino-relbina [LoE: 3b, GR: B, AGO: +]; kapecytabina [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; nab-paklitaksel [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; o <u>polichemioterapia:</u> antracykliny + taksan [LoE: 1b, GR: A, AGO: ++]; paklitaksel + kapecytabina [LoE: 2b, GR: B, AGO: ++]; docetaksel + kapecytabina po leczeniu adjuwantowym antracyklinami [LoE: 1b, GR: A, AGO: +]; taksan + gemcytabina po leczeniu adjuwantowym antracyklinami [LoE: 2b, GR: B, AGO: ++]; A + C [LoE: 1b, GR: B, AGO: ++]; • <u>Chemioterapia po leczeniu antracyklinami (niezależnie od tego, czy antracykliny stosowano w leczeniu uzupełniającym, czy w leczeniu przerzutów pierwszego rzutu):</u> 1. Paklitaksel q1w [LoE: 1a, GR: A, AGO: ++]; 2. Docetaksel q3w [LoE: 1a, GR: A, AGO: ++]; 3. Kapecytabina [LoE: 2b, GR: B, AGO: ++]; 4. Nab-paklitaksel [LoE: 2b, GR: B, AGO: ++]; 5. Pegylowana liposomalna doksorubicyna [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; 6. Erybulina [LoE: 1b, GR: B, AGO: +]; 7. Winorelbina [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; 8. Docetaksel + pegylowana liposomalna doksorubicyna [LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-]; • <u>Chemioterapia po leczeniu wstępnym:</u> 1. Trastuzumab derukstekan- u chorych HER2-low [LoE: 1b, GR: A, AGO: ++]; 2. Sacytuzumab gowitekan [LoE: 1b, GR: A, AGO: +]; 3. Kapecytabina [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; 4. Erybulina [LoE: 1b, GR: B, AGO: +]; 5. Winorelbina [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; 6. Pegylowana liposomalna doksorubicyna [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; 7. Ponowna terapia taksanami [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; 8. Ponowna terapia antracyklinami [LoE: 3b, GR: C, AGO: +];

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2024 (ASCO 2024)	9. Terapia metronomiczna np. cyklofosamid + metotreksat [LoE: 2b, GR: B, AGO: +];
	<u>Wytyczne dotyczą zalecanych schematów leczenia w przerzutowym raku piersi.</u> <u>Poniżej przedstawiono zalecenia leczenia w I linii. Pominięto zalecenia dla raka piersi HER-dodatniego:</u> • <u>Terapia I linii</u> <u>Rak piersi HR-dodatni:</u> • Ocena statusu menopauzalnego jest kluczowa; pacjentom przed menopauzą należy zapewnić supresję lub ablację jajników. Pacjentom, których guzy wykazują jakiegokolwiek poziom receptorów hormonalnych (HR), należy zaproponować terapię hormonalną. W warunkach podstawowych, jeśli nie są dostępne testy immunohistochemiczne, klinicyści mogą założyć dodatniość HR i w większości przypadków zaproponować tamoksyfen. • Dla pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi (MBC), gdy niesteroidowe inhibitory aromatazy (AI) i inhibitory CDK 4/6 nie są dostępne, należy zastosować samą terapię hormonalną. W przypadku choroby zagrażającej życiu klinicyści mogą zastosować chemioterapię w monoterapii; operacja może być zastosowana w przypadkach wymagających „mastektomii ratunkowych” i dla lokalnej kontroli. • <u>Pacjentom z HR-dodatnim, HER2-ujemnym MBC, które są przed menopauzą</u>, należy zaproponować <u>supresję lub ablację jajników oraz HT</u>. • <u>Pacjentom z HR-dodatnim, HER2-ujemnym MBC, którym zaproponowano chemioterapię</u>, należy przepisać <u>chemioterapię w monoterapii</u>, zamiast chemioterapii skojarzonej, choć schematy skojarzone mogą być oferowane w przypadku choroby o bardzo nasilonych objawach lub zagrażającej życiu. • <u>Pacjentom z HR-dodatnim MBC, u których nastąpiła progresja choroby podczas stosowania leku endokrynnego i które są po menopauzie</u>, można zaproponować leczenie jednym z następujących sposobów: terapia endokrynną z terapią celowaną lub bez niej lub chemioterapia w monoterapii. • <u>Pacjentom z HR-dodatnim MBC, które są przed menopauzą i nie miały wcześniej terapii hormonalnej</u>, można zaproponować leczenie jednym z następujących sposobów: <u>tamoksyfen</u>, lub <u>ablacja jajników lub supresja jajników w monoterapii</u>, lub <u>sekwencyjna terapia hormonalna</u>, lub <u>niesteroidowe inhibitory aromatazy z ablacją jajników lub supresją jajników</u> oraz <u>inhibitory CDK4/6 lub tamoksyfen</u>, lub <u>ablacja jajników lub supresja jajników z terapią hormonalną w warunkach ograniczonych lub wyłącznie tamoksyfen w warunkach podstawowych</u>. <u>Częściowa, szybka (rapid) aktualizacja wytycznych dotyczących schematów leczenia systemowego i HT w przerzutowym raku piersi HR-dodatnim, HER-ujemnym</u> • Panel ekspertów zaleca różne linie HT, często w skojarzeniu z terapiami celowanymi, z wyborem opartym na wcześniejszych terapiach oraz rutynowych testach na obecność mutacji aktywujących w genach <i>ESR1</i>, <i>PIK3CA</i> lub <i>AKT1</i> lub inaktywację genu <i>PTEN</i>. Eksperci zalecają włączenie inhibitora CDK4/6 do terapii hormonalnej w pierwszej linii. Terapie drugiej i trzeciej linii odzwierciedlają opcje celowane oparte na genomice nowotworu. Skojarzenie HT z inhibitorem szlaku AKT kapiwasertybem jest odpowiednie dla chorych z mutacjami genów <i>PIK3CA</i> lub <i>AKT1</i> lub inaktywacją genu <i>PTEN</i>, podczas gdy HT w skojarzeniu z inhibitorem kinazy PI3 alpelisybem jest opcją dla nowotworów z mutacjami <i>PIK3CA</i>, ale nie mutacjami <i>AKT1</i>. Inne opcje obejmują HT z inhibitorem mTOR ewerolimusem, niezależnie od genomiki nowotworu (patrz tabela niżej). Monoterapia elacestranem jest opcją dla nowotworów z mutacją <i>ESR1</i> [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna];

Organizacja,
rok (źródło)

Rekomendowane postępowanie

Tabela 17. Schematy leczenia systemowego i HT w przerzutowym raku piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym wg zaleceń ASCO (ASCO 2024a).

Linia leczenia	Oznaczone zmiany genetyczne	Wcześniejsza HT ^a	
		Brak, wyłącznie tamoksyfen lub brak wcześniejszej terapii inhibitorem aromatazy (anastrozol, eksemestan, letrozol)	Nawrót w trakcie lub w bezpośrednio po terapii inhibitorem aromatazy
I linia leczenia		inhibitor aromatazy + inhibitor CDK4/6	fulwestrant + inhibitor CDK4/6
Oznaczenie zmian genetycznych ^b			
II linia leczenia	brak mutacji docelowych	fulwestrant lub fulwestrant + ewerolimus	fulwestrant + ewerolimus lub CTH
	mutacja <i>ESR1</i>	elacestrant lub fulwestrant + ewerolimus	elacestrant
	mutacja <i>PIK3CA</i>	kapiwasertyb + fulwestrant, alpelisyb + fulwestrant ^d lub fulwestrant	kapiwasertyb + fulwestrant, alpelisyb + fulwestrant ^d
	mutacja <i>AKT1</i> lub inaktywacja <i>PTEN</i>	kapiwasertyb + fulwestrant lub fulwestrant	kapiwasertyb + fulwestrant
III i dalsze linie leczenia ^c	brak mutacji docelowych lub terapia celowana już zastosowana	CTH lub dalsze leczenie hormonalne	CTH lub dalsze leczenie hormonalne
	mutacja <i>ESR1</i>	elacestrant ^e lub CTH	elacestrant ^e lub CTH
	mutacja <i>PIK3CA</i>	kapiwasertyb + fulwestrant ^e lub alpelisyb + fulwestrant ^{d, e} lub CTH	kapiwasertyb + fulwestrant ^e lub alpelisyb + fulwestrant ^{d, e} lub CTH
	mutacja <i>AKT1</i> lub inaktywacja <i>PTEN</i>	kapiwasertyb + fulwestrant ^e lub CTH	kapiwasertyb + fulwestrant ^e lub CTH

a- wszystkie współczesne badania nad zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim opierały się na wynikach u kobiet po menopauzie lub u kobiet, które były przed menopauzą w momencie diagnozy zaawansowanego raka, a następnie przeszły medycznie wywołaną menopauzę. W przypadku kobiet przed menopauzą, u których zdiagnozowano zaawansowanego raka piersi ER-dodatniego należy rozpocząć supresję funkcji jajników, a następnie kontynuować leczenie zgodnie z tabelą.

b- testy genomowe nowotworu obejmują sekwencjonowanie mutacji celowanych, przeprowadzane za pomocą dużych paneli testów genomowych w laboratorium certyfikowanym przez CLIA, wykonanych na tkance lub osoczu uzyskanym zarówno w momencie progresji, jak i z tkanki archiwalnej. Oprócz identyfikacji pacjentów, których nowotwory mają zwiększoną aktywność *PIK3CA* lub *AKT1* z powodu obecności mutacji aktywujących ważne jest również zidentyfikowanie tych, których nowotwory mają inaktywację białka *PTEN*. Inaktywacja *PTEN* może być zidentyfikowana na podstawie obecności przedwczesnych kodonów stop, zmian ramki odczytu, mutacji w miejscach splicingowych, homozygotycznych delecji *PTEN*, rearanzacji *PTEN*, które zakłócają funkcję białka, lub specyficznych mutacji *missense* (C124R, C124S, G129E, G129V, G129R, R130Q, R130G, R130L, R130P, C136R, C136Y, S170R i R173C) w sekwencjonowaniu nowej generacji;

c- istnieje niewiele danych na temat wartości starszych opcji terapii hormonalnej po leczeniu nowoczesnymi schematami, takimi jak inhibitory AI, SERD, CDK4/6 i/lub inne środki celowane. U wybranych pacjentów – zazwyczaj tych z indolentnymi nowotworami, ograniczonym obciążeniem chorobą lub objawami oraz wykazaną korzyścią kliniczną z wcześniejszych HT – terapie takie jak tamoksyfen, octan megestrolu lub ponowne wprowadzenie wcześniej stosowanych terapii mogą mieć wartość kliniczną;

d- alpelisyb jest opcją dla pacjentów z nowotworami zawierającymi mutacje aktywujące *PIK3CA*, ale nie mutacje aktywujące *AKT1* lub inaktywację *PTEN*;

e- jeśli nie podano wcześniej.

- Brak jest danych porównawczych dotyczących skuteczności pozwalających na wybór opcji celowanych na mutację genu *PIK3CA* dla potencjalnych kandydatów do leczenia kapiwasertybem lub alpelisybem. Dla takich pacjentów zaleca się wybór terapii celowanej na podstawie dostrzeganych korzyści i ryzyk, takich jak hiperglikemia, biegunka lub przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba];

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
wytyczne opracowane podczas <i>Advanced Breast Cancer (ABC) International Consensus Conference, 2024 (ABC 2024)</i>	Wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka piersi. Poniżej przedstawiono zalecane leczenie I linii leczenia. Pominęto zalecenia dotyczące raka piersi HER2-dodatniego. • Inhibitor CD4/6 w skojarzeniu z HT stanowi standard postępowania u chorych na ER-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi, jako iż wykazano znaczące wydłużenie PFS i OS oraz utrzymanie/poprawę jakości życia. Inhibitor CD4/6 może zostać skojarzony z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem (tamoksyfen nie może być skojarzony z rybocyklibem, jednak może być skojarzony z abemacyklibem lub palbocyklibem), zarówno u chorych na noworozpoznanego (<i>de novo</i>) lub nawrotowego zaawansowanego raka piersi, w I lub II linii leczenia i w przypadkach pierwotnej lub wtórnej oporności [LoE/GoR: I/A; konsensus: 97%]; • To zalecenie dotyczy kobiet po menopauzie, kobiet przed menopauzą w połączeniu z agonistą LHRH oraz mężczyzn, najlepiej w połączeniu z agonistą LHRH. Oceny ESMO-MCBS dla zastosowania inhibitora CDK4/6 w połączeniu z HT dla chorych na zaawansowanego raka piersi różnią się: palbocyklib + fulwestrant II linia ESMO-MCBS: 4; rybocyklib + fulwestrant I i II linia ESMO-MCBS: 4; abemacyklib + fulwestrant II linia ESMO-MCBS: 4. Należy zauważyć, że trzy inhibitory CDK4/6 nie zostały porównane bezpośrednio w badaniu klinicznym [LoE/GoR: I/A; konsensus: 89%]; • Skojarzenie ewerolimus z inhibitorem aromatazy jest ważną opcją dla niektórych pacjentów (przed- i okołomenopauzalne kobiety z OOF/OFA, mężczyźni (najlepiej z agonistą LHRH) oraz kobiety po menopauzie) wcześniej leczonych HT bądź nie (w przypadku gdy inhibitory CDK4/6 nie są dostępne), ponieważ znacząco wydłuża PFS, mimo że nie ma dowodów na korzyść w OS [LoE/GoR: I/B; konsensus 88%]; • Tamoksyfen można również łączyć z ewerolimusem [LoE/GoR: II/B; konsensus: 80%]; Adekwatne zapobieganie za pomocą steroidów, ścisłe monitorowanie i proaktywne leczenie działań niepożądanych są konieczne szczególnie u starszych pacjentów leczonych ewerolimusem ze względu na zwiększoną częstość toksycznych zgonów zgłaszanych w badaniu <i>BOLERO-2</i> [LoE/GoR: I/B; konsensus: 97%]; Ewerolimus nie powinien być stosowany po progresji choroby (np. po stwierdzeniu progresji) poza badaniem klinicznym [LoE/GoR: NA/E; konsensus: 74%]; • Alpelisyb z fulwestrantem to opcja leczenia dla pacjentów (przed- i okołomenopauzalne kobiety z OOF/OFA, mężczyźni (najlepiej z agonistą LHRH) oraz kobiety po menopauzie) z mutacją genu <i>PIK3CA</i> (eksonu 9 lub 20), z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor aromatazy i z odpowiednimi poziomami HbA1c, ponieważ zapewnia 5-miesięczne wydłużenie medianie PFS, bez statystycznie istotnej korzyści w OS. Decyzja o podaniu alpelisybu powinna uwzględniać kryteria włączenia/wyłączenia w badaniu <i>SOLAR-1</i> (np. istniejąca cukrzyca i wyjściowe HbA1c), a także profil toksyczności alpelisybu. ESMO-MCBS v1.1 score: 2 [LoE/GoR: I/A; konsensus: 96%]; • Niewielu pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem CDK4/6 było uwzględnionych w badaniu <i>SOLAR-1</i>. Jednakże wyniki badania kohortowego bez randomizacji (<i>BYLieve</i>) wskazują, że alpelisyb zachowuje swoją skuteczność, jeśli jest stosowany po CDK4/6i. W świetle wielkości korzyści OS wraz z HT + CDK4/6i, ta opcja jest uznawana za standard opieki w terapii I linii, a HT (fulwestrant lub inhibitor aromatazy) + alpelisyb powinny być zarezerwowane dla terapii drugiej linii, w przypadku mutacji <i>PIK3CA</i> [LoE/GoR: I/B; konsensus: 93%]; • Pacjentom otrzymującym alpelisyb w skojarzeniu z HT w leczeniu zaawansowanego raka piersi z mutacją <i>PIK3CA</i> należy polecić przyjmowanie niesedatywnych leków przeciwhistaminowych w celu zapobiegania wysypce na początku terapii. Leki przeciwhistaminowe można odstawić po 4 tygodniach, ponieważ ryzyko wysypki jest największe w pierwszych 2 tygodniach terapii [LoE/GoR: I/B; konsensus 93%];
<i>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) i Spanish</i>	• Wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka piersi. Poniżej przedstawiono zalecane leczenie w I linii. Pominęto zalecenia dotyczące raka piersi HER2-dodatniego. • Leczenie I linii – informacje ogólne: - o Leczenie pierwszego rzutu (patrz poniżej) jest rozważane u pacjentek, które nie otrzymywały wcześniej terapii hormonalnej lub u których nastąpiła progresja choroby co najmniej 12 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego (scenariusz hormonalnie wrażliwy). Niemniej jednak, oporność na leczenie hormonalne nieuchronnie się rozwija. - o Pierwotna oporność hormonalna odnosi się do pacjentek, u których doszło do nawrotu choroby w ciągu pierwszych 2 lat terapii hormonalnej w leczeniu uzupełniającym lub do progresji w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia hormonalnego w zaawansowanym stadium choroby.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
<i>Collaborative Group for the Study, Treatment and Other Experimental Strategies in Solid Tumors (SOLTI), 2022 (SEOM-GEICAM-SOLTI 2023)</i>	○ Wtórna oporność definiowana jest jako nawrót choroby po co najmniej 2 latach terapii hormonalnej uzupełniającej i w ciągu roku od jej zakończenia, lub progresja po co najmniej 6 miesiącach terapii hormonalnej w chorobie zaawansowanej. ○ Jednoczesne stosowanie chemioterapii i terapii hormonalnej nie jest zalecane [II, D]; ● Leczenie I linii: ○ Terapia hormonalna w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6 stała się standardem leczenia w pierwszej lub drugiej linii leczenia raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego (ER-dodatni), bez ekspresji HER2 (HER2-ujemny), w stadium zaawansowanym (ABC), z uwagi na ich skuteczność, profil toksyczności oraz dane dotyczące jakości życia [I, A]; ○ Wszystkie trzy zatwierdzone inhibitory CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib i abemacyklib) wykazały poprawę czasu wolnego od progresji choroby (PFS) w zakresie od 9 do 14 miesięcy jako leczenie pierwszej linii i są odpowiednimi opcjami w tym wskazaniu. ○ Rybocyklib wykazał istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (OS) w leczeniu pierwszej linii w badaniach MONALEESA-2, 3 i 7: badanie MONALEESA-7 było prowadzone wyłącznie u kobiet przed menopauzą, natomiast MONALEESA-3 obejmowało również pacjentki odporne na hormony. ○ Abemacyklib wykazał korzyść w zakresie OS u pacjentek z opornością hormonalną w badaniu MONARCH-2, natomiast ostateczne, dojrzałe dane z leczenia pierwszej linii z badania MONARCH-3 są nadal oczekiwane. ○ Palbocyklib nie wykazał istotnej poprawy przeżycia całkowitego (OS) w leczeniu pierwszej linii i przynosi jedynie marginalne korzyści w leczeniu drugiej/trzeciej linii, w tym u pacjentek wcześniej leczonych chemioterapią. ○ Nie przeprowadzono żadnego randomizowanego badania porównującego bezpośrednio różne inhibitory CDK4/6, zatem możliwe są jedynie porównania pośrednie, które powinny być rozważane ostrożnie, szczególnie dlatego, że populacje pacjentek nie są całkowicie pokrywające się. ○ Chociaż żadne badanie nie oceniało preferencji pomiędzy stosowaniem inhibitorów CDK4/6 (iCDK4/6) w pierwszej a drugiej linii leczenia, ogólne zalecenie mówi o ich jak najwcześniejszym zastosowaniu [II, C]; ○ W leczeniu pierwszej linii inhibitory CDK4/6 są zazwyczaj łączone z inhibitorami aromatazy, chociaż: w badaniu MONALEESA-3, stosującym rybocyklib i fulwestrant, około połowa pacjentek była leczona w pierwszej linii, a w badaniu MONARCH-2, z udziałem abemacyklibu i fulwestrantu, również uwzględniono pacjentki leczone w pierwszej linii. Dlatego rybocyklib z fulwestrantem lub abemacyklib z fulwestrantem mogą być odpowiednimi opcjami leczenia w pierwszej linii [I, A]; ○ Korzyść ze skojarzenia fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 w porównaniu z inhibitorem aromatazy została oceniona w badaniu PARSIFAL (fulwestrant + palbocyklib), w którym to połączenie nie wykazało wyższości, ani nawet nie było równoważne pod względem czasu wolnego od progresji (PFS) w porównaniu do połączenia letrozolu + palbocyklib [II, C]; ○ Terapia hormonalna powinna być zarezerwowana dla pacjentek z chorobami współistniejącymi, które uniemożliwiają zastosowanie inhibitora CDK4/6. W takim przypadku zarówno inhibitor aromatazy, jak i fulwestrant są odpowiednimi opcjami, chociaż badanie FALCON wykazało przewagę fulwestrantu w leczeniu pierwszej linii u pacjentek wcześniej nieleczonych hormonalnie, szczególnie tych bez choroby trzewnej [I, A]; ○ Istnieją ograniczone dane dotyczące leczenia podtrzymującego z zastosowaniem inhibitorów CDK4/6 po chemioterapii, dlatego zazwyczaj powinno ono polegać na monoterapii hormonalnej. Niemniej jednak, w badaniach MONALEESA-7 i ComPLEEment-1 pewien odsetek pacjentek otrzymywał leczenie podtrzymujące z użyciem ET + iCDK4/6 po wcześniejszej chemioterapii w zaawansowanym stadium choroby. Dlatego wydaje się uzasadnione rozważenie tego schematu po ustabilizowaniu stanu klinicznego lub przerwaniu chemioterapii z powodu toksyczności – w nielicznych przypadkach (np. kryzys trzewny), gdy chemioterapia była zastosowana jako leczenie pierwszego rzutu [III, D].

2.6.3 Finansowanie leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi

W ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (załącznik B.9.FM. do MZ 17/06/2025) w leczeniu chorych HER2 ujemnych finansuje się:

- **leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią HR+,** (dla chorych na HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie);
- **leczenie uzupełniające olaparybem w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną** (stosowane 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);
- **do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) z zastosowaniem: palbocyklibu, rybocyklibu, abemacyklibu, alpelisybu, talazoparybu, olaparybu.**

Kryteria kwalifikacji do leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) raka piersi abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, z przerzutami do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem nawrotu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) raka piersi abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią dla chorych na HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie (załącznik B.9.FM. do MZ 17/06/2025).

Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) raka piersi abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią dla chorych na HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie*

- wiek 18 lat i powyżej;
- potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi;
- udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
- udokumentowany brak nadmiernej ekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik -/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- obecność następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie:
 - ≥ 4 zajęte przerzutami pachowe węzły chłonne albo
 - 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
 - a) wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm (w przypadku chorych po przebytym leczeniu neoadjuwantowym- wielkość oceniona w badaniach obrazowych),
 - b) stopień złośliwości histologicznej G3;
- przebyte leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na:

Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) raka piersi abemacyklidem w skojarzeniu z hormonoterapią dla chorych na HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie*

- a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii lub
- b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające);
- sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego;
- brak przeciwwskazań do stosowania abemacyklidu;
- nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
- w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem

* kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Kryteria kwalifikacji do leczenia uzupełniającego luminalnego HER2-ujemnego raka piersi (oraz potrójnie ujemnego raka piersi) olaparybem w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia adjuwantowego HER2-ujemnego wczesnego raka piersi (załącznik B.9.FM. do MZ 17/06/2025).

Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia adjuwantowego HER2-ujemnego wczesnego raka piersi *

- wiek 18 lat i powyżej;
- potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi bez przerzutów odległych (tj. cecha M0 w klasyfikacji TNM);
- udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik 0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie *BRCA1* lub w *BRCA2* (germinalnej);
- zakończone miejscowe leczenie chirurgiczne piersi lub węzłów pachowych (chorzy po zabiegach chirurgicznych muszą ukończyć radioterapię adjuwantową o ile jest wskazana);
- ukończenie chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej:
 - a) rak piersi potrójnie ujemny:
 - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu i chemioterapii adjuwantowej- pierwotny guz piersi o dowolnej średnicy i patomorfologicznie potwierdzona obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha $\geq pN1$) lub inwazyjny guz pierwotny o średnicy przynajmniej 2 cm (cecha $\geq pT2$),
 - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową- niezyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR),
 - lub
 - b) rak piersi z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych:
 - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu lub hormonoterapii przedoperacyjnej- obecność choroby przerzutowej w węzłach chłonnych,
 - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową- niezyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR),
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego;
- brak przeciwwskazań do stosowania olaparybu;
- nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
- sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;

Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia adjuwantowego HER2-ujemnego wczesnego raka piersi *

- w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

* kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Finansowaniem objęte są również maksymalnie 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-ujemnego raka piersi substancjami: palbocyklibem, rybocyklibem, abemacyklibem, alpelisybem, talazoparybem i olaparybem. W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6. W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów PARP.

W leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi stosowane są:

- 1) inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w I lub II linii leczenia;
- 2) inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem (I linia zaawansowanego raka piersi – tylko w przypadku abemacyklibu lub rybocyklibu lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi);
- 3) alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) u chorych na hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji *PIK3CA*;
- 4) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii (II lub III linia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi) u chorych z obecnością mutacji germylnych w genach *BRCA1/2*;

Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi (załącznik B.9.FM. do MZ 17/06/2025).

Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi *	
wspólne dla wszystkich leków ujętych w programie do leczenia chorych na przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi	• wiek 18 lat i powyżej; • potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: - o rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) - lub - o miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); • udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;

Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi *

	• udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); • możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; • sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; • nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; • wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; • nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia; • nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.
kryteria dodatkowe dla chorych kwalifikowanych do terapii inhibitorem CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem)	• stan: ○ pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): ▪ stan po obustronnym usunięciu jajników, ▪ brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), ▪ brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH, ○ przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie choroby nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego (w takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)). • w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z inhibitorem aromatazy: brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii u chorych w sytuacji – udokumentowanego wcześniej rzeczywistego zagrożenia niewydolności narządów miękkich w następstwie masywnych przerzutów). Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające: ○ inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy albo ○ leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii). • w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem: ○ brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi – dotyczy jedynie rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem lub ○ progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy lub ○ progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu. Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu).
kryteria dodatkowe dla chorych kwalifikowanych do terapii alpelisybem	• udokumentowana obecność mutacji genu <i>PIK3CA</i> • kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): ○ stan po obustronnym usunięciu jajników, ○ brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), ○ brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH,

Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi *

	• lub mężczyźni
kryteria dodatkowe dla chorych kwalifikowanych do terapii olaparybem lub talazoparybem	• udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie <i>BRCA1</i> lub w <i>BRCA2</i> (germinalnej)
* kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie; Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Dodatkowo dla pacjentów, które rozpoczęły monoterapię fulwestrantem w 1 linii leczenia hormonalnego przed 01.09.2020 r., w przypadku progresji choroby, możliwe będzie zastosowanie terapii palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy.	

Ponadto w ramach refundacji aptecznej finansowane są letrozol, eksemestan, anastrozol, tamoksyfen, cyklofosfamid, octan medroksyprogesteronu, metotreksat, octan megestrolu i goserelina, a w ramach katalogu chemioterapii kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina. Wykaz wskazań refundacyjnych, w których finansowane są wymienione substancje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wykaz wskazań refundacyjnych, w których finansowane leki stosowane w leczeniu raka piersi udostępniane w ramach refundacji aptecznej lub katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Lek	Refundacja apteczna w leczeniu raka piersi?	Refundacja w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka piersi?
letrozol	Aromek Clarzole Etruzil Lametta Letrozole Aurovitas/Letrozole Eugia Letrozole Bluefish	• Zakres wskazań objętych refundacją: <1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii; • Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: 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	—
anastrozol	Anastrozol Bluefish Anastrozol Teva Anastrozol Eugia Arimidex Atrozol Egistrozol	• Zakres wskazań objętych refundacją: <1> Nowotwory złośliwe; <2> Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; • Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: 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	—
fulvestrant	Fulvestrant EVER Pharma Fulvestrant Stada Fulvestrant SUN Fulvestrant Vipha Fulvestrant Accord	—	załącznik C.27. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
eksemestan	Glandex Symex	• Zakres wskazań objętych refundacją: <1> Nowotwory złośliwe; <2> Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; • Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: 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	—
tamoksyfen	Tamoxifen Sandoz Tamoxifen-EGIS	Nowotwory złośliwe	— załącznik C.52 w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
octan megestrolu	Cachexan Megace	Nowotwory złośliwe	—

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Lek	Refundacja apteczna w leczeniu raka piersi?	Refundacja w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka piersi?
	Megalia Megastril		
octan medroksy- progesteronu	Provera	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	–
	Reseligo Zoladex	Nowotwory złośliwe- Rak piersi i rak trzonu macicy	–
goserelina	Xanderla	<1>Nowotwory złośliwe- Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe- Rak prostaty; <2>Zahamowanie czynności przysadki u pacjentów w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli	–
cyklofosfamid	Endoxan	Nowotwory złośliwe	załącznik C.13. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
kapecytabina	Capecitabine Accord Capecitabine Glenmark Ecansya	–	załączniki C.5.a.w zakresie ICD-10 C.50
karboplatyna	Carbomedac Carboplatin – Ebewe Carboplatin Accord Carboplatin Pfizer	–	załącznik C.6. w zakresie ICD-10 C.50
cisplatyna	Cisplatin-Ebewe Cisplatinum Accord	–	załącznik C.11. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
docetaksel	Docetaxel – Ebewe Docetaxel Accord	–	załącznik C.19. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
doksorubicyna	Adriblastina PFS Doxorubicin – Ebewe Doxorubicinum Accord,	–	załącznik C.20. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
doksorubicyna pegylowana	Zolsketil pegylated liposomal Caelyx pegylated liposomal Doxorubicinum Accord	–	załącznik C.22. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
	Myocet liposomal	–	załącznik C.21.a. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
epirubicyna	Epirubicin – Ebewe Epirubicin Accord	–	załącznik C.23. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
etopozyd	Etoposid – Ebewe Etopozyd Accord	–	załącznik C.24. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami

Substancja czynna	Lek	Refundacja apteczna w leczeniu raka piersi?	Refundacja w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka piersi?
fluorouracyl	5 Fluorouracil – Ebewe Fluorouracil Accord Fluorouracil medac	–	załącznik C.26. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
gemcytabina	Gemcitabinum Accord Gemsol	–	załącznik C.28. w zakresie ICD-10 C.50
ifosfamid	Holoxan	–	załącznik C.31. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
metotreksat	Ebetrexat Metex Methofill Methofill SD Namaxir Tullex	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	–
	Methotrexat – Ebewe Metotreksat Accord	–	załącznik C.41. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
paklitaksel	Paclitaxel Kabi Paclitaxel-Ebewe Paclitaxelum Accord	–	załącznik C.47. w zakresie ICD-10 C.50
winkrystyna	Vincristine Teva	–	załącznik C.61. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
winorelbina	Navelbine Navirel Neocitec Vinorelbine Accord Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva	–	załącznik C.63. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami

2.7 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Zaawansowany rak piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi (HR+) i ujemnym receptorem HER2 (HER2-) stanowi najczęstszy podtyp biologiczny raka piersi – szacuje się, że występuje on u 70% chorych. Również w Polsce rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet, z wciąż (szczególnie w postaci zaawansowanej i przerzutowej) stosunkowo wysoką śmiertelnością, pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu. Jest to jednocześnie choroba o znacznym wpływie na obciążenie systemu opieki zdrowotnej oraz jakość życia pacjentek, z których większość to osoby młode.

Wprowadzenie inhibitorów CDK4/6 (takich jak palbocyklib) zrewolucjonizowało leczenie zaawansowanego HR+, HER2- raka piersi, a ich zastosowanie w skojarzeniu z hormonoterapią (np. fulwestrantem) zmieniło standard leczenia tej choroby, znacząco poprawiając przeżycie całkowite i czas wolny od progresji. Mimo dostępności programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, uwzględniającego grupę pacjentek HR+, HER2- wciąż istnieje istotna luka kliniczna dotycząca braku dostępu do terapii skojarzonej palbocyklib + fulwestrant stosowanego jako leczenie I linii choroby zaawansowanej. Leczenie to jest bowiem obecnie finansowane jedynie dla chorych w II linii leczenia. Z kolei zgodnie z aktualnymi międzynarodowymi i zagranicznymi wytycznymi praktyki klinicznej (*NCCN 4.2025*, *ASCO 2024*, *ESMO 2025*, *AGO 2025*) leczenie I linii u chorych na HR+/HER2- zaawansowanego raka piersi powinno opierać się przede wszystkim na skojarzeniu hormonoterapii z inhibitorem CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib). Również polscy eksperci tworzący wytyczne *PTOK 2020* oraz polską adaptację wytycznych NCCN (*NCCN 4.2024*, *NCCN 4.2024a*) wskazywali jako standard leczenia chorych z cechą HR+/HER2- należy zastosować hormonoterapię w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 w tym skojarzenie palbocyklibu z fulwestrantem jako opcję preferowaną.

Rozszerzenie programu lekowego w celu objęcia wszystkich pacjentek z populacji rejestracyjnej leku IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem, które otrzymały wcześniej hormonoterapię uzupełniającą i doświadczyły nawrotu choroby (niezależnie od czasu jej wystąpienia), jest uzasadnione zarówno medycznie, jak i społecznie. Obecnie wiele pacjentek stosuje hormonoterapię już na etapie leczenia uzupełniającego, co wskazuje na zasadność zastosowania skojarzenia leku IBRANCE z fulwestrantem już na wcześniejszym etapie leczenia choroby zaawansowanej. Zmiana kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego umożliwi realizację leczenia zgodnie z aktualnymi dowodami naukowymi, poprawi rokowanie tej grupy chorych oraz zwiększy spójność polskiego systemu refundacyjnego z europejskimi standardami klinicznymi. Jednocześnie przywróci możliwość stosowania leczenia skojarzonego palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem ograniczoną w maju 2021 r.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy IBRANCE jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii (*ChPL IBRANCE 2025*).

W ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „*Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)*” (załącznik B.9.FM. do Obwieszczenia MZ 17/06/2025) palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem finansowany jest w ramach leczenia przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi (**II linia leczenia zaawansowanego raka piersi**), u chorych spełniających łącznie kryteria:

- wiek 18 lat i powyżej;
- potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:
 - rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub
 - miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
- udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
- udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /-/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- stan pomenopauzalny; lub przed- lub okołomenopauzalny (przy skojarzeniu z agonistą LHRH);
- sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;
- nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);

- w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;
- **progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy, lub progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu;**
- dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu).

Tak sformułowane kryteria włączenia powodują, że palbocyklib z fulwestrantem może być stosowany jedynie w II linii leczenia choroby zaawansowanej (należy przy tym podkreślić, że kryteria włączenia sugerują możliwość zastosowania w I linii choroby zaawansowanej w przypadku „progresji raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy”, ale stoi to w sprzeczności z wcześniejszym zapisem „II linia leczenia zaawansowanego raka piersi”).

Tymczasem inne skojarzenia inhibitorów CDK4/6 z fulwestrantem (abemacyklib, rybocyklib) zgodnie z zapisami programu mogą być stosowane także w I linii leczenia choroby zaawansowanej, u pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi.

Wnioskowany program lekowy zakłada **zmianę obecnie obowiązujących wskazań refundacyjnych dla palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem ujętych w programie lekowym, tak by obejmował on całą populację rejestracyjną tego leku**, określoną dla skojarzenia z fulwestrantem tj. umożliwiał jego zastosowanie także w ramach I linii leczenia choroby zaawansowanej, po uprzedniej hormonoterapii (na etapie raka wczesnego). Należy jednocześnie wskazać, że cała populacja rejestracyjna była już objęta refundacją do maja 2021 r., kiedy to podjęto decyzję o ograniczeniu populacji pacjentek, które korzystać mogą z terapii wyłącznie do osób, u których wystąpiła progresja choroby. Proponowane zapisy będą zatem obejmowały **I i II linię leczenia zaawansowanego raka piersi**, przy kryteriach włączenia:

- **brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (po uprzedniej hormonoterapii)**

lub

- **progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy,**

lub

- **progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu.**

Należy przy tym zauważyć, że punkt drugi zawiera się w kryterium „brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (po uprzedniej hormonoterapii)”, zatem nową pełną populację refundacyjną opisują dwa kryteria:

- **brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (po uprzedniej hormonoterapii)** – czyli pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej (po uprzedniej hormonoterapii, w tym z progresją w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej (szybkie progresje), jak również z progresją występującą po 12 miesiącach od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej (późne progresje) – grupa ta stanowi wnioskowaną populację refundacyjną, dla której należy przeprowadzić ocenę kliniczną i ekonomiczną;
- **progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu** – czyli pacjentki w II linii leczenia choroby zaawansowanej, objęte obecnie refundacją.

Analiza problemu decyzyjnego dotyczy zatem rozszerzenia populacji refundacyjnej, czyli spełniającej ogólne kryteria włączenia do programu lekowego oraz bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (po uprzedniej hormonoterapii raka wczesnego), w I linii leczenia choroby zaawansowanej. W ramach oceny klinicznej, ze względu na konstrukcję badań dla ocenianej interwencji jak również dla komparatorów, w I linii leczenia choroby zaawansowanej, w ramach poszerzonej oceny klinicznej, obok rejestracyjnej populacji pacjentek hormonoopornych (z szybką progresją w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej) oraz hormonowrażliwych (z późną progresją występującą po 12 miesiącach od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej), można uwzględnić także pozarejestracyjną populację pacjentek hormonowrażliwych, czyli pacjentki rozpoznane *de novo* na etapie raka zaawansowanego, leczone w I linii choroby zaawansowanej (bez uprzedniej hormonoterapii uzupełniającej).

4 Liczebność populacji docelowej

Populację docelową analizy stanowią chore na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

4.1 Oszacowanie epidemiologiczne na podstawie danych KRN

W epidemiologicznym oszacowaniu liczebności chorych kwalifikujących się do zastosowania wnioskowanej technologii w pierwszej kolejności korzystano z danych odnoszących się do populacji polskiej, natomiast w przypadku ich braku lub danych niskiej jakości, korzystano ze źródeł zagranicznych.

Etapy oraz szczegółowe dane dotyczące przeprowadzonego oszacowania na bieżący rok kalendarzowy (2025 r.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla terapii IBRANCE (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem– prognoza na 2025 rok.

Kryterium	%	Liczba chorych (2025 r.)	Źródło/komentarz
Prognozowana zapadalność na raka piersi (ICD-10: C50)	-	22 492	KRN 2025
Rak zaawansowany (aBC) w momencie diagnozy	8,1%	1 822	Paszek 2019
Progresja ze stadium wczesnego do zaawansowanego	25,0%	5 168	Wang 2024, Sheffield 2022, Wang 2019, Riggio 2020, Vitko 2023 (średnia z zakresu 20-30%)
Stadium zaawansowane łącznie (<i>de novo</i> + wznowa)	31,1%	6 989	Obliczenia na podstawie powyższych danych (% chorych z aBC w momencie diagnozy i % chorych z progresją)
Podtyp HR+/HER2-	70%	4 893	SEER 2022
Leczenie 1. linii, po uprzednio zastosowanej hormonoterapii	100%	4 893	Suma powyższych (liczby chorych leczonych uprzednio HT i % 2. linii)
Liczba chorych spełniających kryteria	-	4 893	

Zapadalność na raka piersi w Polsce przyjęto na podstawie rocznych raportów udostępnianych przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN 2025). Zapadalność raportowana przez KRN oznacza liczbę unikalnych chorych, którzy zgodnie z bazą Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowali na raka piersi (kod ICD C.50) w danym roku (najnowsze dane dostępne dla 2022 r.). Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w analizie konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentów powyżej 15. roku życia. Liczbę nowych zachorowań na raka piersi przeliczono, zakładając linowy wzrost zachorowalności w latach 2023- 2025, uzyskując 22 492 przypadki w 2025 roku.

Zgodnie z raportem dotyczącym globalnego rozpowszechnienia zaawansowanego raka piersi (*Cardoso 2018*), u około 5-10% nowozdiagnozowanych pacjentów stwierdza się chorobę przerzutową, natomiast według wyników przeglądu systematycznego z metaanalizą, oceniającego globalne charakterystyki chorych na raka piersi (*Benitez Fuentes 2024*), odsetek pacjentów z przerzutami odległymi *de novo* waha się od 3,2% do 11,6%. Na podstawie przedstawionych danych polskich oraz zakresu danych odnalezionych w ramach szybkiego przeglądu, ostatecznie w analizie podstawowej uwzględniono odsetek pacjentów z chorobą zaawansowaną na poziomie 8,1% zgodnie z *Paszko 2019*, uznając tę wartość za najbliższą średniej wartości przedstawionych zakresów ogólnych. Oszacowano zatem, że zaawansowany rak piersi w momencie diagnozy zostanie potwierdzony u 1 822 chorych w 2025 roku.

Według badania *O'Shaughnessy 2005*, odsetek pacjentów zdiagnozowanych na etapie wczesnego raka piersi, u których nastąpi progresja do choroby zaawansowanej wynosi 20-30%. Dodatkowo w metaanalizie przeprowadzonej przez *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*, oceniającej efektywność inhibitorów aromatazy lub tamoksifenu w terapii wczesnego raka piersi (*EBCTCG 2015*) odnaleziono wyniki oceny długoterminowej nawrotów choroby po wymienionych terapiach. W okresie 10-letniej obserwacji raportowano odpowiednio: wznowę u 19,1% pacjentek lub wznowę odległą u 17,1% pacjentek leczonych inhibitorami aromatazy przez 5 lat oraz wznowę u 22,7% chorych lub wznowę odległą u 20,6% pacjentek otrzymujących tamoksyfen przez 5 lat (zdarzenia raportowane w dowolnym momencie czasowym w trakcie trwania obserwacji). Dodatkowo według wyników w analizie *Pedersen 2022*, przeprowadzonej w oparciu o dane z bazy *Danish Breast Cancer Group* progresję późną (w horyzoncie czasowym od 10 do 32 lat po potwierdzeniu eBC) raportowano u 16,6% chorych. Wobec powyższego w analizie przyjęto odsetek progresji raka piersi ze stadium wczesnego do zaawansowanego w wysokości 25% (tj. wartość średnią z zakresu 20-30%), uzyskując 5 168 chorych w 2025 r.

Łącznie liczba pacjentek z potwierdzoną chorobą zaawansowaną (raportowaną *de novo* lub nawrotem z eBC) wyniesie zatem 6 989 (31,1%).

Odsetek chorych z potwierdzonym hormonozależnym, HER2-ujemnym rakiem piersi, w wysokości 70% (oszacowanie w oparciu o dane z lat 2018-2022), zaczerpnięto z bazy danych *National Cancer Institute (SEER 2022)*. Wartość taką przedstawił również jeden z ankietowanych ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej, Dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla wniosku o objęcie refundacją alpelisybu (lek Piqray) we wskazaniu leczenia raka piersi (*AWA AOTMiT Piqray 19/11/2021*), co potwierdza zasadność przyjętej wartości. Liczbę chorych na zaawansowanego lub przerzutowego HR+/HER2-raka piersi obliczono na 4 893 w 2025 roku.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego, palbocyklib skojarzony z fulwestrantem będzie stosowany na etapie pierwszej linii leczenia, po uprzednio zastosowanej hormonoterapii. W oszacowaniu przyjęto konserwatywnie, że 100% pacjentek przed rozpoczęciem leczenia 1. linii otrzymało uprzednio terapię hormonalną. Liczebność populacji docelowej wyliczoną na podstawie danych epidemiologicznych, spełniającej przyjęte kryteria oszacowano zatem na 4 893 w prognozie na 2025 rok.

Oszacowaną powyżej liczebność należy traktować jako maksymalny potencjał dla wnioskowanej technologii.

4.2 Oszacowanie w oparciu o dane rzeczywiste NFZ

W celu zweryfikowania wielkości populacji docelowej, oszacowanej na podstawie rejestru KRN oraz źródeł literaturowych, wykonano ekstrapolację danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych inhibitorami CDK4/6 (palbocyklibem, rybocyklibem, abemacyklibem) w ramach programu lekowego B.9.FM (statystyki.nfz.gov.pl). Terapie z udziałem palbocyklibu i rybocyklibu są stosowane od 1. września 2019 r., natomiast terapia abemacyklibem jest dostępna od 1. września 2020 r., co pozwala przyjąć, że do chwili obecnej udziały tych interwencji w ramach praktyki klinicznej leczenia HR+/HER2- zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w Polsce są ustabilizowane.

Średnia liczba pacjentek nowo włączanych do leczenia palbocyklibem, rybocyklibem lub abemacyklibem w ramach programu lekowego „B.9. FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” wynosiła w kolejnych latach 289 (2019 r.), 982 (2020 r.), 1 897 (2021 r.), 2 750 (2022 r.) oraz 3 449 (2023 r.). Na podstawie tych danych wyznaczono linię trendu o przebiegu logarytmicznym oraz liniowym, ostatecznie wybierając trend liniowy jako najbardziej prawdopodobny. Ponieważ abemacyklib został objęty refundacją od 1 września 2020 r., prognozę przeprowadzono w oparciu o dane za pełne lata 2021 – 2023. Na podstawie powyższych danych prognozowano liczbę chorych nowo włączanych na leczenie inhibitorami CDK4/6 na **2 936** w 2025 roku.

W następnym kroku określono odsetek chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego, zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, które kwalifikują się do leczenia schematem zawierającym inhibitor CDK4/6 w I linii (w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem). W badaniu *Duchnowska 2024*, przeprowadzonym w oparciu o dane rzeczywiste (*real-world*) chorych na HR+/HER2- zaawansowanego raka piersi z 11 polskich ośrodków onkologicznych, leczonych inhibitorami CDK4/6, w ramach terapii I linii lub II linii, w okresie od września 2017 roku do grudnia 2023 roku. Na podstawie przedstawionych wyników obliczono, że leczeniem I linii objęto 83% chorych (1 254 z 1 511 włączonych).

Na podstawie wyników raportu dostarczonego przez Wnioskodawcę, zawierającego ocenę wyników leczenia chorych na HR+/HER2- przerzutowego raka piersi [REDACTED] (Pfizer 2025; dane niejawne), udział pacjentek otrzymujących leczenie inhibitorami CDK4/6 oszacowano na [REDACTED]

Dane wykorzystane do obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Charakterystyka chorych leczonych [REDACTED] (Pfizer 2025; dane niejawne).

Linia leczenia	Abemacyklib	Palbocyklib	Rybocyklib	Łącznie
I linia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II linia i kolejne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suma				[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu *real-world Duchnowska 2024*, udział chorych otrzymujących w I linii leczenie skojarzone inhibitorem CDK4/6 i fulwestrantem wynosił 32,9% (413 osób z 1 254 włączonych do terapii 1L), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, leczeniem mogą zostać objęte pacjentki z raportowaną progresją raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy, lub progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu. Z uwagi na brak polskich danych dotyczących nawrotów HR+/HER2- miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u chorych po lub w trakcie hormonoterapii, odsetek pacjentek z potwierdzonym nawrotem obliczono w oparciu o dane z badania klinicznego *FLIPPER (Albanell 2022)*, [REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na wysoką wiarygodność predykcji z wykorzystaniem statystyk NFZ, powyższe oszacowanie wykorzystano w dalszej analizie.

5 Opis ocenianej interwencji – IBRANCE (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem

Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane w jądrze komórkowym komórek poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do ich proliferacji. Z tego względu hamowanie CDK4/6, uzyskane dzięki zastosowaniu palbocyklibu będącego wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz CDK4/6, pomaga kontrolować wzrost komórek nowotworowych poprzez indukowanie zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1 (*ChPL IBRANCE 2025*).

Lek IBRANCE został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską już 9 listopada 2016 r. we wskazaniach: w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii.

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) (*KE IBRANCE 09/11/2016*).

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem [PAL+FUL] (zalecana maksymalna dawka dobową palbocyklibu: 125 mg/dobę [codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni]; dawka fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6: 500mg/dobę [podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na miesiąc]).

5.1 Opis na podstawie charakterystyk produktów leczniczych

5.1.1 Palbocyklib

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego IBRANCE z dnia 25 kwietnia 2025 r. (*ChPL IBRANCE 2025*).

Tabela 24. Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego IBRANCE (palbocyklib).

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego IBRANCE (palbocyklib)				
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia		
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	IBRANCE 75 tabletki powlekane • EU/1/16/1147/010 (21 tabletek powlekanych w pudełku) • EU/1/16/1147/011 (63 tabletki powlekane w pudełku) • EU/1/16/1147/016 (21 tabletek powlekanych w pudełku)	IBRANCE 100 mg tabletki powlekane • EU/1/16/1147/012 (21 tabletek powlekanych w pudełku) • EU/1/16/1147/013 (63 tabletki powlekane w pudełku) • EU/1/16/1147/017 (21 tabletek powlekanych w pudełku)	IBRANCE 125 mg tabletki powlekane • EU/1/16/1147/014 (21 tabletek powlekanych w pudełku) • EU/1/16/1147/015 (63 tabletki powlekane w pudełku) • EU/1/16/1147/018 (21 tabletek powlekanych w pudełku)
Daty		Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 listopada 2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2021 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 25 kwietnia 2025 r.		
Grupa farmakoterapeutyczna		leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej		
Kod ATC		L01EF01		
Dostępne preparaty		IBRANCE 75 mg tabletki powlekane IBRANCE 100 mg tabletki powlekane IBRANCE 125 mg tabletki powlekane		

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego IBRANCE (palbocyklib)

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczne**Mechanizm działania**

Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek.

Działanie farmakodynamiczne

Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S. Wyniki testów palbocyklibu w panelu molekularnie profilowanych linii komórkowych raka piersi wykazały wysoką aktywność wobec luminalnych nowotworów piersi, a zwłaszcza nowotworów piersi ER-dodatnich. W badanych liniach komórkowych utrata funkcji białka retinoblastomy (Rb) była związana z mniejszą aktywnością palbocyklibu. Jednak w badaniu obserwacyjnym ze świeżymi próbkami guza nie zaobserwowano związku między ekspresją RB1 a odpowiedzią na nowotwór. Podobnie nie zaobserwowano związku podczas badania odpowiedzi na palbocyklib w modelach *in vivo* z wykorzystaniem ksenograftów pobranych od pacjentów (modele PDX). Dostępne dane kliniczne zostały umieszczone w punkcie dotyczącym skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1 ChPL).

Elektrofizjologia serca

Wpływ palbocyklibu na odstęp QT skorygowany dla częstości rytmu serca (QTc) został oceniony na podstawie zsynchronizowanego zapisu EKG oceniającego zmianę od wartości początkowej oraz odpowiadających temu danych farmakokinetycznych zebranych od 77 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Palbocyklib nie powodował klinicznie istotnego wydłużenia QTc w zalecanej dawce 125 mg na dobę (schemat 3/1).

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę palbocyklibu scharakteryzowano u pacjentów z guzami litymi, w tym z zaawansowanym rakiem piersi, jak również u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Średnie maksymalne stężenie (C_{max}) palbocyklibu obserwuje się na ogół od 6 do 12 godzin po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność palbocyklibu po podaniu doustnej dawki 125 mg wynosi 46%. Wartości pola pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) i C_{max} w zakresie dawek od 25 mg do 225 mg na ogół zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę stan stacjonarny był osiągany w ciągu 8 dni. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę mediana wskaźnika kumulacji palbocyklibu wynosi 2,4 (zakres 1,5; 4,2).

Wpływ pokarmu

Absorpcja palbocyklibu i ekspozycja na ten produkt leczniczy były bardzo małe u około 13% populacji po podaniu na czczo. Przyjmowanie wraz z pokarmem zwiększa ekspozycję na palbocyklib u tej niewielkiej części populacji, ale nie zmienia ekspozycji na palbocyklib u pozostałej części populacji w stopniu istotnym klinicznie. W porównaniu do palbocyklibu podawanego na czczo po całonocnym poszczeniu, posiłki wysokotłuszczowe zwiększały wartości AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 21% i 38%, niskotłuszczowe o 12% i 27%, natomiast średniotłuszczowe o 13% i 24%, jeśli były spożywane 1 godzinę przed podaniem dawki palbocyklibu i 2 godziny po jej podaniu. Ponadto spożywanie pokarmów znacznie zmniejszało osobniczą i międzyosobniczą zmienność ekspozycji na palbocyklib. Opierając się na tych wynikach, palbocyklib należy przyjmować wraz z pokarmem (patrz punkt 4.2 ChPL).

Dystrybucja

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego IBRANCE (palbocyklib)

Wiązanie palbocyklibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosiło ~85% i nie zależało od stężenia produktu leczniczego. Średnie stężenie frakcji niezwiązanej (f_u) palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* stopniowo rosło wraz z pogarszaniem się czynności wątroby. Nie stwierdzono natomiast żadnego wyraźnego trendu odnośnie średniego stężenia f_u palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* zależnego od pogarszającej się czynności nerek. W warunkach *in vitro* wychwyt palbocyklibu przez ludzkie hepatocyty występował głównie w wyniku biernej dyfuzji. Palbocyklib nie jest substratem OATP1B1 lub OATP1B3.

Metabolizm

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazują, że u ludzi palbocyklib w znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu znakowanego ¹⁴C głównymi podstawowymi szlakami metabolicznymi palbocyklibu u ludzi były utlenianie i sulfonowanie, natomiast drobniejszymi szlakami były acylowanie i glukuronidacja. Palbocyklib był głównym krążącym w osoczu metabolitem pochodzącym z produktu leczniczego.

Większość materiału była wydalana w postaci metabolitów. W kale koniugat kwasu sulfaminowego z palbocyklibem stanowił główny składnik pochodzący z produktu leczniczego i odpowiadał 25,8% podanej dawki. W badaniach *in vitro* na ludzkich hepatocytach, frakcjach cytozolowych i S9 z wątroby oraz rekombinowanych sulfotransferazach (SULT) wykazano, że główną rolę w metabolizmie palbocyklibu odgrywają CYP3A i SULT2A1.

Eliminacja

Średnia geometryczna pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) palbocyklibu wynosiła 63 l/h, natomiast średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi wynosił 28,8 godziny. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki palbocyklibu znakowanego ¹⁴C sześciu zdrowym mężczyznom, 92% (mediana) całkowitej podanej dawki znakowanej radioaktywnie odzyskano w ciągu 15 dni; główną drogą wydalania był kał (74% dawki), 17% dawki zostało wydalone z moczem. Około 2% i 7% podanej dawki palbocyklibu zostało wydalone w kale i moczu, odpowiednio, w postaci niezmienionej.

Palbocyklib nie jest inhibitorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, ani 2D6 w warunkach *in vitro* i nie jest induktorem CYP1A2, 2B6, 2C8 i 3A4 w stężeniach klinicznie istotnych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że palbocyklib ma niski potencjał do hamowania aktywności nośnika anionów organicznych (OAT)¹, OAT3, nośnika kationów organicznych (OCT)², polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)¹B1, OATP1B3 oraz pompy eksportującej sole kwasów żółciowych (BSEP) w stężeniach istotnych klinicznie.

Wskazanie

Produkt leczniczy IBRANCE jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii (patrz punkt 5.1 ChPL).

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym IBRANCE powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego IBRANCE (palbocyklib)

Zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym IBRANCE należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, inhibitor aromatazy powinien być podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Leczenie kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym palbocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy należy zawsze skojarzyć z agonistą LHRH (patrz punkt 4.4 ChPL).

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego fulwestrant). Pacjentki w okresie przed- i okołomenopauzalnym przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego palbocyklibem i fulwestrantem oraz w jego trakcie powinny być leczone agonistami LHRH zgodnie z miejscową praktyką kliniczną.

Pacjentom należy zalecić przyjmowanie dawki produktu leczniczego każdego dnia o tej samej porze. Jeśli wystąpią wymioty lub pacjent zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego, nie powinien w tym samym dniu przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowanie dawki

Modyfikacja dawki produktu leczniczego IBRANCE jest zalecana w oparciu o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji. Ograniczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać tymczasowego przerwania lub opóźnienia przyjęcia dawki i (lub) zmniejszenia dawki albo całkowitego zaprzestania stosowania produktu leczniczego, jak zostało to przedstawione na schematach zmniejszania dawki zamieszczonych w Tabelach 1, 2 i 3 (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL).

Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki produktu IBRANCE ze względu na działania niepożądane

Poziom dawki	Dawka
Zalecana dawka	125 mg/dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg/dobę
Drugie zmniejszenie dawki	75 mg/dobę*

* Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki poniżej 75 mg/dobę, należy przerwać leczenie.

Pełną morfologię krwi należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE i na początku każdego cyklu terapii, jak również w dniu 15. pierwszych 2 cykli oraz według wskazań klinicznych.

U pacjentów, u których w pierwszych 6 cyklach leczenia wystąpi neutropenia w maksymalnym nasileniu 1. lub 2. stopnia, pełną morfologię krwi należy wykonać co 3 miesiące w kolejnych cyklach, przed rozpoczęciem każdego cyklu oraz według wskazań klinicznych.

Zaleca się, aby produkt leczniczy IBRANCE podawać pacjentom, u których bezwzględna liczba neutrofili (ANC) wynosi $\geq 1000/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabela 2. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE –toksyczność hematologiczna

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego IBRANCE (palbocyklib)		
	Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
	Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
	Stopień 3 ^a	<u>Dzień 1. Cyklu:</u> Wstrzymać podawanie IBRANCE do poprawy stanu zdrowia do stopnia ≤2., a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w ciągu 1 tygodnia. Po uzyskaniu poprawy stanu zdrowia do stopnia ≤2. rozpocząć kolejny cykl tą samą dawką. <u>Dzień 15. pierwszych 2 cykli:</u> W przypadku wystąpienia toksyczności 3. stopnia w dniu 15. kontynuować podawanie IBRANCE aktualnie przyjmowaną dawką do zakończenia cyklu, a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w dniu 22. W przypadku wystąpienia toksyczności 4. stopnia w dniu 22. postępować zgodnie z poniższymi wytycznymi dotyczącymi dostosowywania dawki w przypadku toksyczności 4. stopnia. W przypadku powolnego (>1 tygodnia) ustępowania objawów neutropenii stopnia 3. lub neutropenii stopnia 3. nawracającej w1. dniu kolejnych cykli należy rozważyć zmniejszenie dawki.
	Stopień 3 ANC ^b (<1000 do 500/mm ³) + gorączka ≥38,5 °C i (lub) zakażenie	<u>W dowolnym czasie:</u> Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia ≤2. Wznowić przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.
	Stopień 4 ^a	<u>W dowolnym czasie:</u> Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia ≤2. Wznowić przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.
Stopnie według CTCAE wersja 4.0. ANC = <i>absolute neutrophil counts</i> (całkowita liczba neutrofilii); CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (Kryteria opisujące działania niepożądane); DGN = dolna granica normy a – Tabela odnosi się do wszystkich hematologicznych działań niepożądanych z wyjątkiem limfopenii (o ile nie wiąże się ze zdarzeniami klinicznymi, np. zakażeniami oportunistycznymi). b – ANC: stopień 1: ANC <DGN-1500/mm³; stopień 2: ANC 1000-<1500/mm³; stopień3: ANC 500 <1000/mm³; stopień 4:ANC <500/mm³.		
Tabela 3. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE –toksyczność niehematologiczna		

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego IBRANCE (palbocyklib)		
	Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
	Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
	Toksyczność niehematologiczna stopnia ≥ 3 . (jeśli utrzymuje się pomimo leczenia)	Wstrzymać do czasu złagodzenia objawów do: 1 stopnia ≤ 1 .; 2 stopnia ≤ 2 . (o ile nie uznano za zagrożenie bezpieczeństwa pacjenta) Wznowić przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.
Stopnie według CTCAE wersja 4.0. CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (Kryteria opisujące działania niepożądane) U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego IBRANCE (patrz punkt 4.4 ChPL). Szczególne populacje Pacjenci w podeszłym wieku Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2 ChPL). Zaburzenia czynności wątroby Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A i B wg klasyfikacji Childa-Pugh). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) zalecana dawka produktu leczniczego IBRANCE to 75 mg raz na dobę według schematu 3/1 (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). Zaburzenia czynności nerek Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów wymagających hemodializ, aby wydać jakiegokolwiek zalecenia dotyczące dostosowywania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). Dzieci i młodzież Brak odpowiednich wskazań do stosowania produktu IBRANCE w leczeniu raka piersi u dzieci i młodzieży. Nie wykazano skuteczności produktu IBRANCE u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL. Sposób podawania Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować doustnie. Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2 ChPL). Palbocyklibu nie należy przyjmować z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5 ChPL). Tabletki IBRANCE należy połykać w całości (przed połknięciem nie wolno ich żuć, kruszyć ani przełamywać). Tabletki nie należy przyjąć, jeśli jest rozkruszona, pęknięta lub została w jakikolwiek inny sposób uszkodzona.		
Przeciwwskazania	- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. - Stosowanie produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5 ChPL).	

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego IBRANCE (palbocyklib)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym

Ze względu na mechanizm działania inhibitorów aromatazy, u kobiet w wieku przed i okołomenopauzalnym, którym produkt leczniczy IBRANCE podawany jest w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, obowiązkowa jest ablacja lub zahamowanie czynności jajników z zastosowaniem agonisty LHRH. Skojarzone stosowanie palbocyklibu z fulwestrantem u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym było badane tylko w skojarzeniu z agonistami LHRH.

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności palbocyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych (patrz punkt 5.1 ChPL).

Zaburzenia hematologiczne

U pacjentów, u których wystąpiły objawy neutropenii w stopniu 3 lub 4, zalecane jest przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki, bądź też opóźnienie rozpoczęcia cykli leczenia. Pacjentów należy odpowiednio monitorować (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IBRANCE, którzy są jednocześnie poddawani hormonoterapii może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu choroba śródmiąższowa płuc i (lub) zapalenie płuc.

W badaniach klinicznych (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) u pacjentów leczonych produktem leczniczym IBRANCE przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc o dowolnym stopniu nasilenia zgłoszono u 1,4% pacjentów, stopnia 3. — u 0,1% pacjentów, a przypadków stopnia 4. lub zakończonych zgonem nie zgłoszono. Kolejne przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, w tym zakończone zgonem zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.8 ChPL).

Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów ze strony płuc wskazujących na chorobę śródmiąższową płuc i (lub) zapalenie płuc (np. hipoksji, kaszlu, duszności). U pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami zaburzeń czynności układu oddechowego oraz u pacjentów, u których występuje podejrzenie rozwoju choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, leczenie produktem IBRANCE należy niezwłocznie przerwać, a pacjentów poddać ocenie. U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego IBRANCE (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zakażenia

Ponieważ produkt leczniczy IBRANCE wykazuje właściwości mielosupresyjne, może powodować u pacjentów większą skłonność do zakażeń.

W randomizowanych badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem IBRANCE, niż u pacjentów leczonych w odpowiedniej grupie kontrolnej. Zakażenia w stopniu ciężkości 3 oraz 4 występowały odpowiednio u 5,6% oraz 0,9% pacjentów leczonych produktem IBRANCE w dowolnej kombinacji produktów leczniczych (patrz punkt 4.8 ChPL).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zakażeń i odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.2 ChPL).

Lekarze powinni poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie epizody gorączki.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego IBRANCE (palbocyklib)	
	U pacjentów leczonych produktem leczniczym IBRANCE zgłaszano żylne zdarzenia zakrzepowozatorowe (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej i należy leczyć zgodnie ze wskazaniami medycznymi. Zaburzenia czynności wątroby Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). Zaburzenia czynności nerek Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP3A4 Silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia objawów toksyczności (patrz punkt 4.5 ChPL). Podczas leczenia palbocyklibem należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A. Jednoczesne stosowanie należy rozważyć dopiero po starannej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka. Jeżeli stosowanie z silnym inhibitorem CYP3A4 jest nieuniknione, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE do 75 mg raz na dobę. Po przerwaniu podawania silnego inhibitora należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE (po 3–5 okresach półtrwania inhibitora) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnym inhibitorem CYP3A (patrz punkt 4.5 ChPL). Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na palbocyklib, a w konsekwencji do braku skuteczności. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania palbocyklibu z silnymi induktorami CYP3A4. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku jednoczesnego podawania palbocyklibu z umiarkowanymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5 ChPL). Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy Podczas stosowania produktu leczniczego IBRANCE kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6 ChPL).
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Leczenie produktem leczniczym IBRANCE powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

5.1.1.1 Obecny sposób finansowania

Obecnie produkt leczniczy IBRANCE jest finansowany ze środków publicznych w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (załącznik B.9.FM. do MZ 17/06/2025; szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.6.3. i załączniku 10.5). Finansowanie to nie obejmuje zastosowania produktu leczniczego IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach docelowej populacji określonej we wniosku.

Tabela 25. Obecny sposób finansowania – palbocyklib (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Palbociclibum	Ibrance, tabl. powł., 100 mg	21 szt.	05415062353684	1194.0, Palbocyklib	8900,00	9612,00	10188,72	10188,72	B.9.FM.	bezpłatny	0
Palbociclibum	Ibrance, tabl. powł., 125 mg	21 szt.	05415062353691	1194.0, Palbocyklib	8900,00	9612,00	10188,72	10188,72	B.9.FM.	bezpłatny	0
Palbociclibum	Ibrance, tabl. powł., 75 mg	21 szt.	05415062353677	1194.0, Palbocyklib	8900,00	9612,00	10188,72	7641,54	B.9.FM.	bezpłatny	0

B.9.FM. – Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)

5.1.2 Fulwestrant

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Fulwestrant Accord z dnia 08.02.2021 r. (*ChPL Fulwestrant Accord 2021*).

Tabela 26. Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Fulwestrant Accord (fulwestrant).

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Fulwestrant Accord (fulwestrant)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	25246
	Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 04.04.2019 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 08.02.2021 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogeny
	Kod ATC	L02BA03

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Fulvestrant Accord (fulvestrant)

Dostępne preparaty

Fulvestrant Accord, 250 mg/ 5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Właściwości farmakodynamiczne**Mechanizm działania i działania farmakodynamiczne**

Fulvestrant jest kompetycyjnym antagonistą receptora estrogenowego (ER) o powinowactwie porównywalnym z estradiolem. Fulvestrant blokuje troficzne działanie estrogenów bez nawet częściowego działania agonistycznego (estrogenopodobnego). Mechanizm działania polega na zmniejszeniu ilości (down-regulation) białka receptorowego receptora estrogenowego. W badaniach klinicznych u kobiet po menopauzie z pierwotnym rakiem piersi wykazano, że w porównaniu z placebo fulvestrant znacząco zmniejsza ilość (down-regulation) białka receptora estrogenowego w guzach zawierających receptory estrogenowe. Stwierdzono także znaczące zmniejszenie ekspresji receptora progesteronowego, co potwierdza brak wewnętrznej aktywności 9 estrogenowej. Wykazano również, że w neoadjuwantowym leczeniu guzów piersi u kobiet po menopauzie fulvestrant w dawce 500 mg w większym stopniu ogranicza ekspresję receptora estrogenowego i markera proliferacji Ki67 niż fulvestrant w dawce 250 mg.

Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie**

Fulvestrant o długotrwałym działaniu podany domięśniowo jest wchłaniany powoli i osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po około 5 dniach. Fulvestrant podawany w dawce 500 mg osiąga stałe lub prawie stałe stężenia w ciągu pierwszego miesiąca stosowania (średnie wartości odpowiednio: AUC 475 [33,4%] ng-dni/ml, C_{max} 25,1 [35,1%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml). Stężenia fulwestrantu w osoczu w stanie stacjonarnym utrzymują się w stosunkowo wąskim zakresie, z około 3-krotną różnicą między stężeniem maksymalnym, a minimalnym. Po podaniu domięśniowym ekspozycja jest w przybliżeniu proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 50 do 500 mg.

Dystrybucja

Fulvestrant podlega rozległej i szybkiej dystrybucji. Duża pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) o wartości około 3 do 5 l/kg wskazuje, że lek znajduje się głównie w przestrzeni pozanaczyniowej. Fulvestrant w dużym stopniu (99%) wiąże się z białkami osocza. Głównymi wiążącymi związkami są lipoproteiny o bardzo małej (VLDL), małej (LDL) i dużej gęstości (HDL). Nie badano interakcji wynikających z kompetycyjnego wiązania z białkami. Nie ustalono roli globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBP).

Metabolizm

Metabolizm fulwestrantu nie został w pełni poznany, ale uczestniczy w nim szereg przemian biologicznych, analogicznych jak w przypadku endogennych steroidów. Zidentyfikowane metabolity (w tym 17-keton, sulfonian, 3-siarczan, 3- i 17-glukuronidy) wykazują mniejszą niż fulvestrant lub porównywalną z nim aktywność antyestrogenową. Badania z wykorzystaniem komórek ludzkiej wątroby i rekombinowanych ludzkich enzymów wątrobowych wskazują, że CYP3A4 jest jedynym izoenzymem cytochromu P450, który uczestniczy w procesie oksydacji fulwestrantu, a w warunkach *in vivo* wydaje się, że główną rolę odgrywają enzymy nienależące do cytochromu P450. Dane *in vitro* wskazują, że fulvestrant nie hamuje aktywności izoenzymów układu CYP450.

Wydalenie**Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne**

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Fulvestrant Accord (fulvestrant)	
Wskazanie	Fulvestrant jest wydany głównie w postaci metabolitów, głównie z kałem, a mniej niż w 1% z moczem. Fulvestrant ma duży klirens ($11 \pm 1,7$ ml/min/kg), co może świadczyć o dużym udziale wątroby w wydalaniu leku. Wartość końcowego okresu półtrwania ($t_{1/2}$) po podaniu domięśniowym, zależącego od szybkości wchłaniania, oszacowano na 50 dni. Szczególne grupy pacjentek Populacyjna analiza danych z badań III fazy wskazuje na brak różnic w farmakokinetyce fulwestrantu w odniesieniu do wieku (zakres od 33 do 89 lat), masy ciała (40-127 kg) lub rasy. Zaburzenia czynności nerek Lekkie do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny klinicznie na farmakokinetykę fulwestrantu. Zaburzenia czynności wątroby Farmakokinetykę fulwestrantu oceniono w badaniu klinicznym z zastosowaniem dawki pojedynczej u kobiet z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B wg Child-Pugha). W badaniu stosowano produkt leczniczy o krótszym działaniu, podawany w dużej dawce we wstrzyknięciu domięśniowym. U kobiet z zaburzeniami czynności wątroby wartość AUC była w przybliżeniu do 2,5-krotnie większa niż u kobiet zdrowych. Oczekuje się, że takie zwiększenie ekspozycji u pacjentek otrzymujących fulvestrant będzie dobrze tolerowane. Nie badano pacjentek z ciężkimi zaburzeniami wątroby (klasa C wg Child-Pugha). Dzieci i młodzież Farmakokinetykę fulwestrantu oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 30 dziewcząt z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym związanym z zespołem McCune'a-Albrighta (patrz punkt 5.1). Dzieci w wieku od roku do 8 lat otrzymywały co miesiąc domięśniowo fulvestrant w dawce 4 mg/kg mc. Geometryczna średnia (OS) minimalnego stężenia fulwestrantu w stanie stacjonarnym (C_{min}, ss) i AUCss wynosiły odpowiednio 4,2 (0,9) ng/ml i 3680 (1020) ng*godz/ml. Mimo ograniczonej liczby zebranych danych wydaje się, że minimalne stężenia fulwestrantu w stanie stacjonarnym u dzieci odpowiadają wartościom u dorosłych. Fulvestrant Accord jest wskazany: • w monoterapii do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie ◦ wcześniej nieleczonych terapią hormonalną lub ◦ z nawrotem choroby podczas lub po zakończeniu leczenia uzupełniającego lekiem z grupy antyestrogenów lub, gdy nastąpiła progresja choroby podczas leczenia lekiem z grupy antyestrogenów. • w skojarzeniu z palbocyklibem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. <i>hormone receptor</i>, HR), bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>, HER2) u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne (patrz punkt 5.1). U kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym leczenie skojarzone z palbocyklibem należy stosować jednocześnie z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. <i>luteinizing hormone releasing hormone</i>, LHRH).
	Dawkowanie Dorośle pacjentki (także w podeszłym wieku) 2 Zalecana dawka wynosi 500 mg podawanych w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg podaną po 2 tygodniach od podania pierwszej dawki. Gdy Fulvestrant Accord jest stosowany w skojarzeniu z palbocyklibem, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego palbocyklibu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem leczniczym Fulvestrant

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Fulvestrant Accord (fulvestrant)	
Przeciwwskazania	Accord z palbocyklibem i przez cały czas jego trwania pacjentki w wieku przed- i okołomenopauzalnym powinny otrzymywać leczenie agonistami LHRH zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką kliniczną. Szczególne grupy pacjentek <i>Zaburzenia czynności nerek</i> Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentek z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min). U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min). U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania w tej grupie pacjentek (patrz punkt 4.4). <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentek z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Jednak u pacjentek tej grupy produkt Fulvestrant Accord należy stosować ostrożnie ze względu na możliwość zwiększonej ekspozycji na fulwestrant. Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). <i>Dzieci i młodzież</i> Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fulwestrantu u dzieci w wieku od urodzenia do 18 lat. Obecnie dostępne dane są opisane w punktach 5.1 i 5.2, ale niemożliwe jest określenie zaleceń dotyczących dawkowania. Sposób podawania Fulvestrant Accord należy podawać w dwóch kolejnych powolnych wstrzyknięciach domięśniowych po 5 ml (czas jednego wstrzyknięcia 1-2 minuty), po jednym w każdy pośladek. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Fulvestrant Accord w górnoboczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego. Szczegółowa instrukcja podawania, patrz punkt 6.6. • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 • Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6). • Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).
	Produkt Fulvestrant Accord należy stosować ostrożnie u pacjentek z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2). Produkt Fulvestrant Accord należy stosować ostrożnie u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min). Ze względu na domięśniową drogę podania, Fulvestrant Accord należy stosować ostrożnie u pacjentek ze skazą krwotoczną, małopłytkowością lub stosujących leki przeciwzakrzepowe. U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi często występują zaburzenia zatorowo-zakrzepowe. Obserwowano je także podczas badań klinicznych z zastosowaniem fulwestrantu (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt Fulvestrant Accord pacjentkom z grupy ryzyka. Wstrzyknięcie fulwestrantu może spowodować reakcje w miejscu podania, w tym zapalenie nerwu kulszowego, nerwoból, ból neuropatyczny i obwodową neuropatię. Należy zachować ostrożność podczas podawania fulwestrantu w górnoboczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego (patrz punkty 4.2 i 4.8). Brak danych dotyczących odległych skutków działania fulwestrantu na kości. Ze względu na jego mechanizm działania, istnieje potencjalne ryzyko osteoporozy.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Fulvestrant Accord (fulvestrant)

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Fulvestrant Accord (podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z palbocyklibem) u pacjentek z masywnymi przerzutami do narządów mięsaszowych. Gdy Fulvestrant Accord jest stosowany w skojarzeniu z palbocyklibem, należy zapoznać się także z Charakterystyką Produktu Leczniczego palbocyklibu.

Interakcje z testami przeciwciał estradiolu Ze względu na podobieństwo budowy fulwestrantu i estradiolu, fulwestrant może zakłócać badania estradiolu z wykorzystaniem przeciwciał i powodować fałszywie duże stężenie estradiolu.

Dzieci i młodzież Nie zaleca się stosowania produktu Fulvestrant Accord u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Substancje pomocnicze Etanol Ten produkt leczniczy zawiera 10% v/v etanolu (alkohol), tzn. do 500 mg na jedno wstrzyknięcie, co odpowiada 10 ml piwa lub 4 ml wina na dawkę. Jest to szkodliwe dla pacjentek z chorobą alkoholową. Należy wziąć to pod uwagę u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjentki z chorobą wątroby albo z padaczką. Alkohol benzylovowy Ten produkt leczniczy zawiera 500 mg alkoholu benzylovowego w każdej 5 ml ampułko-strzykawce, co odpowiada 100 mg/ml. Alkohol benzylovowy może powodować reakcje alergiczne. Duże ilości należy stosować z ostrożnością i tylko wtedy, gdy jest bezwzględnie wskazane, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek, ze względu na ryzyko kumulacji i toksyczności (kwasica metaboliczna). Benzoesan benzylovu Ten produkt leczniczy zawiera 750 mg alkoholu benzylovowego na wstrzyknięcie, co odpowiada 150 mg/ml.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

5.1.2.1 Obecny sposób finansowania

Obecnie fulwestrant jest finansowany ze środków publicznych (MZ 17/06/2025).

Tabela 27. Obecny sposób finansowania –fulwestrant (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fulvestrantum	Fulvestrant EVER Pharma, roztwór do	2 amp.-strz.po 5 ml	05909991411022	1019.0, Fulvestrant	470,00	507,60	538,06	538,06	C.27.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml										
Fulvestrantum	Fulvestrant Stada, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991422189	1019.0, Fulvestrant	470,00	507,60	538,06	538,06	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant SUN, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991389765	1019.0, Fulvestrant	460,00	496,80	526,61	526,61	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant Vi-pharm, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strzyk. z zabezpieczeniem	05901812161888	1019.0, Fulvestrant	432,00	466,56	494,55	494,55	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant Accord, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991399221	1019.0, Fulvestrant	478,00	516,24	547,21	547,21	C.27.	bezpłatny	0

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy IBRANCE stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem podlegał ocenie AOTMiT w 2017 r. Wnioskowana populacja docelowa obejmowała HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu u kobiet po uprzedniej hormonoterapii, a szczegółowe kryteria kwalifikacji obejmowały m.in. progresję raka piersi a) w trakcie uzupełniającej hormonoterapii lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia LUB b) w trakcie hormonoterapii I rzutu lub w ciągu 4 tygodni od zakończenia, co wskazuje, że ocenie podlegała również możliwość zastosowania leczenia w ramach I-linii terapii (zgodnie z podpunktem a). Poniżej zaprezentowano stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa AOTMiT.

Dokument	Stanowisko/ rekomendacja	Uzasadnienie
Stanowiska Rady Przejrzystości nr 132/2017, nr 133/2017, nr 134/2017 z dnia 13 listopada 2017 r. (AOTMiT 132/2017, AOTMiT 133/2017, AOTMiT 134/2017)	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem.	Palbocyklib (PAL) jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin 4 i 6, dzięki czemu hamuje proliferację komórek. Zgodnie z wynikami badania PALOMA-3, stosowanie palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem (FUL) w porównaniu z grupą kontrolną (fulwestrant + placebo), wskazuje na wydłużenie mediany PFS o 4,9 miesiąca (9,5 vs 4,6 mies.). W publikacji Cristofanilli 2016, prezentującej wyniki z analizy końcowej (odcięcie danych 16 marca 2015 roku) nie osiągnięto wymaganej liczby zdarzeń, aby przeprowadzić analizę przeżycia. Zgodnie z wynikami kwestionariusza QLQ-C30, stosowanie PAL wykazało istotną statystycznie poprawę jakości życia w zakresie funkcjonowania ogólnego i emocjonalnego. Nie uzyskano istotnej różnicy wg kwestionariusza QLQ-BR23, dostosowanego do oceny jakości życia u pacjentek z rakiem piersi, poza pogorszeniem jakości życia jedynie w zakresie dyskomfortu związanego z utratą włosów. Ze względu na brak badań porównujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem ze wszystkimi wybranymi komparatorami, wykonano dodatkowo w analizie wnioskodawcy metaanalizę sieciową. Włączono do niej 12 badań RCT. Przeprowadzone porównanie pośrednie cechuje jednak niepewność związana z różnicami metodologicznymi tych badań oraz charakterystyką populacji wejściowej. Oszacowane wartości HR wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy palbocyklibem a komparatorami. Szansa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie była około 2,5 razy wyższa po zastosowaniu schematu PAL+FUL500 mg, w porównaniu do samego FUL500 mg, oraz prawie 3 razy wyższa w porównaniu z anastrozolem i prawie 4 razy wyższa w porównaniu z EXE 25 mg. W porównaniu z letrozolem 2,5 mg wynik wskazywał na brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami. W przypadku oceny korzyści klinicznej wszystkie wyniki wskazywały na korzyść skojarzenia PAL+FUL vs pozostałe komparatory. Palbocyklib jest dość dobrze tolerowany. Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi o stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmęczenie i zakażenia.

Dokument	Stanowisko/ rekomendacja	Uzasadnienie
		Odnotowano jednak 5 zgonów w grupie interwencji, w opinii badaczy nie związanych ze stosowanym leczeniem. Stosowanie PAL+FUL w miejsce FUL jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 464 tys. zł bez RSS oraz [utajnione] z RSS z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 464 tys. zł bez RSS i [utajnione] z RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu Ibrance ze środków publicznych, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno 69,5 mln zł / [utajnione], 114,0 mln zł / [utajnione], 122,1 mln zł / [utajnione] i 117,0 mln zł / [utajnione] w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu programu lekowego, odpowiednio w wariancie bez i z RSS. Obecnie w Polsce w leczeniu raka piersi finansowane ze środków publicznych są 3 substancje dostępne bezpłatnie dla pacjentów: trastuzumab, pertuzumab oraz lapatynib oraz 19 substancji dostępnych dla pacjenta bezpłatnie, w ramach refundacji. W ramach wykazu leków dostępnych na receptę (odpłatność dla pacjenta w zależności od leku), refundowane są: anastrozol, exemestanum, goserelinum, letrozol, leuprorelinum, medroxyprogesteronum, methotrexatum. Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną pozytywną (HAS 2017 w stosunku do kobiet w okresie menopauzy) i 3 rekomendacje negatywne (NCPE2017, IQWiG 217, HAS 2017), w których stwierdzono, że nie istnieją przesłanki co do korzyści płynących ze stosowania takich terapii w leczeniu pacjentek w wieku przed-, około- i postmenopauzalnym z progresją w czasie wcześniejszej hormonoterapii (IQWiG) oraz, że palbocyklib nie jest uważany za kosztowo efektywny w leczeniu HR-dodatniego i HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet, które otrzymały wcześniej terapię hormonalną (NCPE). Reasumując, zbyt wysoka jest cena leku w stosunku do udowodnionych efektów klinicznych (wydłużenie PFS o 4,9 miesiąca) i brak jest dowodów na wydłużenie przeżycia całkowitego. Konieczne są dalsze badania oceniające skuteczność kliniczną i praktyczną PAL.
		Uzasadnienie rekomendacji
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2017 z dnia 15 listopada 2017 r. (AOTMiT 73/2017)	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, jakość dostępnych dowodów naukowych oraz wiarygodność porównań i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za niezasadne. Analiza kliniczna na podstawie badania PALOMA-3 wykazała korzystny wpływ terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant na przeżycie wolne od progresji choroby. Odnotowano niższe o 51% ryzyko wystąpienia progresji przy stosowaniu ocenianej technologii niż przy monoterapii fulwestrantem. Mediana przeżycia wolnego od progresji również była wyższa w grupie ocenianej technologii i wynosiła 11,2 miesiąca vs 4,6 miesiąca w grupie kontrolnej. Wyniki na korzyść ocenianej terapii odnotowano także dla części z ocenianych punktów końcowych dotyczących jakości życia, jednak większość wyników w tym zakresie nie uzyskała istotności statystycznej. Aktualnie nie osiągnięto jeszcze wymaganej liczby zdarzeń, aby przeprowadzić analizę przeżycia odnotowując 57 zgonów (29% z wymaganych do analizy 197 zdarzeń): 36 (10,4%) w grupie otrzymującej palbocyklib z fulwestrantem oraz 21 (12,1%) w grupie otrzymującej fulwestrant wraz z placebo. Dlatego też nie jest

Dokument	Stanowisko/ rekomendacja	Uzasadnienie
		wiadomo, czy zysk w przeżyciu wolnym od progresji przełoży się na wydłużenie przeżycia całkowitego. Analiza bezpieczeństwa wskazała na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zakażenia, zmęczenia oraz zaburzeń hematologicznych (neutropenii, niedokrwistości, leukopenii, trombocytopenii), biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane ogółem. Podobnie biorąc pod uwagę ciężkie zdarzenia niepożądane, profil bezpieczeństwa ocenianej technologii wydaje się niekorzystny, gdyż jej stosowanie w porównaniu z monoterapią fulwestranem wiązało się ze statystycznie istotnym: ponad 3-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia, ponad 111-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia neutropenii oraz prawie 24-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia leukopenii. Jednocześnie finansowanie wnioskowanej terapii wiąże się ze znaczącym obciążeniem budżetu, sięgającym rzędu kilkudziesięciu-kilkuset milionów złotych rocznie, zaś zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej oceniana technologia medyczna nie jest użyteczna kosztowo przy aktualnym progu opłacalności, niezależnie od uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka. Warto w tym miejscu wskazać, że niewielki odsetek symulacji dokonanych w ramach analizy wrażliwości wskazuje na wyższe koszty przy gorszych wynikach zdrowotnych dla ocenianej terapii. W tej sytuacji zasadne wydaje się pogłębienie proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka poprzez uwzględnienie mechanizmu związanego ze skutecznością terapii. Docelowo, z pomocą instrumentu powinna zostać również zapewniona efektywność kosztowa. Powyższe wnioskowanie potwierdzają odnalezione rekomendacje refundacyjne, gdzie większość z nich była negatywna wskazując na brak korzyści oraz brak efektywności kosztowej.

Pomimo tych rozstrzygnięć Agencji, wynikających w szczególności z braku dojrzałych dowodów naukowych w 2019 r. podjęto decyzję o włączeniu terapii do programu lekowego (MZ 30/08/2019). Należy podkreślić, że wraz z upływem czasu pojawiały się nowe dowody kliniczne oraz pochodzące z rzeczywistej praktyki, potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Pomimo to, w maju 2021 r. podjęto decyzję o ograniczeniu populacji pacjentek, które korzystać mogą z terapii skojarzonej palbocyklibem z fulwestranem – wyłącznie do osób, u których wystąpiła progresja choroby.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego IBRANCE stosowanego w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*

- *Wales Medicines Strategy Group / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWMSG/AW-TTC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen / Gemeinsamer Bundesausschuss (IQWiG/G-BA);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health / Canada's Drug Agency (CADTH/CDA-AMC);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego IBRANCE stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami odnaleziono na stronach: AWTTTC (AWTTTC 2018), CADTH (CADTH 2019), HAS (HAS 2017, HAS 2019, HAS 2023, HAS 2023a), IQWiG (IQWiG 2017, IQWiG 2017a, IQWiG 2019, IQWiG 2019a), NCPE (NCPE 2016), NICE (NICE 2022), PBAC (PBAC 2022), PTAC (PTAC 2020), SMC (SMC 2019). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych. Jednocześnie należy zaznaczyć, że opisano wyłącznie treść rekomendacji HTA, które niejednokrotnie później nie mają odzwierciedlenia w refundacji.

Data ostatniego wyszukiwania: 7 lipca 2025 r.

Tabela 28. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego IBRANCE stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	2022 r.	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> do leczenia HR+, HER2- ABC po ET.
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2022 r.	pozytywna, warunkowa	<u>Wskazanie:</u> do leczenia HR+, HER2- ABC po ET.
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	2020 r.	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> do leczenia HR+, HER2- ABC po ET, u kobiet po menopauzie, nieleczonych ET w ramach leczenia choroby przerzutowej
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)</i>	2019 r.	pozytywna, warunkowa	<u>Wskazanie:</u> do leczenia HR+, HER2- ABC po ET.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2019 r.	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> do leczenia HR+, HER2- ABC po ET.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)	2018 r.	ocena zawieszona	<u>Wskazanie:</u> do leczenia HR+, HER2- ABC po ET. Ocena zawieszona z uwagi na trwającą ocenę NICE.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2023 r.	pozytywna (ponowna ocena)	<u>Wskazanie:</u> HR+, HER2- ABC po ET (w stadium zaawansowanym lub w ramach leczenia uzupełniającego w przypadku wczesnej progresji)
		2023 r.	pozytywna	
		2019 r.	pozytywna (ponowna ocena)	<u>Wskazanie:</u> HR+, HER2- ABC po ET u kobiet po menopauzie i bez objawowego zajęcia narządów trzewnych zagrażającego życiu.
		2017 r.	pozytywna	
		2017 r.	negatywna	<u>Wskazanie:</u> HR+, HER2- ABC po ET u kobiet przed menopauzą i/lub z objawowym zajęciem narządów trzewnych zagrażającym życiu.
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2016 r.	negatywna	<u>Wskazanie:</u> do leczenia HR+, HER2- ABC po ET.
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (IQWiG/G-BA)	2019 r.	negatywna (brak dodatkowych korzyści klinicznych)	<u>Wskazanie:</u> do leczenia HR+, HER2- ABC po ET. Wyróżniono podgrupy: 1. leczenie I linii u chorych po menopauzie 2. leczenie I linii, u chorych przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym
		2017 r.	negatywna (brak dodatkowych korzyści klinicznych)	<u>Wskazanie:</u> do leczenia HR+, HER2- ABC po ET. Wyróżniono podgrupy: 1. leczenie I linii u chorych po menopauzie 2. leczenie I linii, u chorych przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym 3. leczenie II linii u chorych po menopauzie 4. leczenie II linii, u chorych przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym

Eksperti australijskiego PBAC zarekomendowali finansowanie skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego (stopień IIIB/IIIC) lub przerzutowego (stopień IV) raka piersi po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii (PBAC 2022).

Nowozelandzki PTAC pozytywnie zaopiniował finansowanie skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub

przerzutowego, u kobiet po menopauzie, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii, nieleczonych ET w ramach leczenia choroby przerzutowej, z ECOG 0-2 (*PTAC 2020*).

Ocena przed walijskim AWMSG/AWTTC została zawieszona z uwagi na trwający proces oceny przed NICE (*AWTTC 2018*). W 2022 r. brytyjska agencja NICE zarekomendowała finansowanie skojarzenia palbocyklibu z fulwestranem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii, jedynie w przypadku, gdy najwłaściwszą alternatywą dla skojarzeniu inhibitora CDK4/6 jest skojarzeniu eksemestanu z ewerolimusem a Wnioskodawca dostarczy lek po uzgodnionej cenie (*NICE 2022*).

W 2019 r. eksperci szkockiego SMC wydali pozytywną decyzję dotyczącą finansowania skojarzenia palbocyklibu z fulwestranem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii (*SMC 2019*).

Również kanadyjska agencja CATH wydała w 2019 r. pozytywną rekomendację refundacyjną dla skojarzenia palbocyklibu z fulwestranem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu (*CADTH 2019*).

Francuska agencja HAS kilkakrotnie oceniała skojarzenie palbocyklibu z fulwestranem. W 2017 r. Komisja wyraziła pozytywną opinię w sprawie wpisania tego skojarzenia na listę leków refundowanych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, u wcześniej leczonych hormonoterapią w podgrupie kobiet po menopauzie i bez objawowego zajęcia narządów trzewnych zagrażającemu życiu. Decyzja negatywna dotyczyła natomiast podgrupy kobiet przed menopauzą i/lub z objawowym zajęciem narządów trzewnych zagrażającym życiu (*HAS 2017*). W ramach ponownej oceny przeprowadzonej w 2019 r. podtrzymano opinię pozytywną dla podgrupy kobiet po menopauzie i bez objawowego zajęcia narządów trzewnych zagrażającemu życiu (*HAS 2019*). Z kolei w 2023 r. wydano pozytywną rekomendację dla zastosowanie leczenia skojarzonego palbocyklibem z fulwestranem HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, u wcześniej leczonych hormonoterapią w stadium zaawansowanym lub w ramach leczenia uzupełniającego w przypadku wczesnej progresji (*HAS 2023*). W listopadzie 2023 r. w związku z koniecznością oceny dowodów klinicznych zebranych po rejestracji tego wskazania dokonano ponownej oceny, podtrzymując tą decyzję (*HAS 2023a*).

Eksperti irlandzkiego NCPE oceniali w 2016 r. zasadność finansowania skojarzenia palbocyklibu z fulwestranem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego

raka piersi, po uprzedniej hormonoterapii wydając negatywną rekomendację refundacyjną (*NCPE 2016*). Lek jest refundowany w pełnym zakresie wskazań.

Niemiecka agencja IQWiG kilkakrotnie oceniała skojarzenie palbocyklibu z fulwestrantem. W 2017 r. w ramach ocen wyróżniono cztery podgrupy chorych, w tym dwie dotyczące I linii leczenia: 1) leczenie I linii u chorych po menopauzie; 2) leczenie I linii, u chorych przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym; 3) leczenie II linii u chorych po menopauzie oraz 4) leczenie II linii, u chorych przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym. Dla żadnej z podgrup nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej (*IQWiG 2017, IQWiG 2017a*). Ponowna ocena prowadzona w 2019 r. nie zmieniła wnioskowania dotyczącego populacji leczonych w tamach I linii (*IQWiG 2019, IQWiG 2019a*). Lek jest refundowany w pełnym zakresie wskazań (*G-BA 2022, GVK 2024*).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wnioskowany program lekowy przewiduje rozszerzenie obecnych wskazań refundacyjnych dla leku IBRANCE, tak aby obejmowały one pełną populację pacjentek zgodną z rejestracją leku w skojarzeniu z fulwestrantem, czyli umożliwiały jego stosowanie już w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej. Proponowane rozszerzenie dotyczy pacjentek, które wcześniej otrzymywały leczenie hormonalne we wczesnym stadium choroby i u których doszło do progresji raka piersi – zarówno w trakcie, jak i w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnej terapii uzupełniającej, a także tych, u których progresja wystąpiła po upływie 12 miesięcy od zakończenia takiego leczenia. Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego są tożsame z kryteriami obowiązującymi już dla abemacyklibu lub rybocyklibu stosowanych w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach I linii leczenia, przy czym z uwagi na warunki rejestracyjne dla poszczególnych leków jedynie w przypadku skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem wymagane jest uprzednie zastosowanie hormonoterapii.

Terapia skojarzona inhibitorami CDK 4/6 (palbocyklibem, rybocyklibem, abemacyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem jest powszechnie rekomendowane jako standard postępowania w leczeniu I linii chorych HR-dodatnich, HER2-ujemnych w wytycznych klinicznych (szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 2.6.2). Zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych, tworzących polską adaptację wytycznych NCCN (NCCN 4.2024, NCCN 4.2024a) **jako standard leczenia chorych z cechą HR+/HER2- należy zastosować hormonoterapię w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 w tym skojarzenie palbocyklibu z fulwestrantem jako opcję preferowaną.**

Z uwagi na powyższe, w sytuacji rzeczywistego dostępu polskich pacjentów do terapii I-liniowej innymi inhibitorami CDK 4/6 (rybocyklibem, abemacyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem, udostępnianymi na tożsamych z wnioskowanymi warunkach w ramach programu lekowego, powszechnie uważanymi za standard postępowania w rozważanej populacji docelowej należy uznać, że terapie skojarzone

abemacyklibem z fulwestranem oraz rybocyklibem z fulwestranem (stosowane w dawkowaniu zgodnym z określonym w aktualnie obowiązującym programie lekowym) stanowią właściwy komparator dla ocenianej interwencji.

W przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem ze zdefiniowanymi komparatorami (abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem) w docelowej populacji planowane jest porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT oceniających inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi prowadzone w docelowej populacji chorych.

8 Dobór punktów końcowych

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

Wg Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) podczas oceny leków przeciwnowotworowych w ramach punktów końcowych należy uwzględnić parametry, których celem jest zapewnienie rzetelnych i przekonujących danych świadczących o korzyści, jaką dany pacjent może uzyskać po zastosowaniu konkretnej technologii medycznej. Wg EMA konieczne jest przedstawienie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR). Podczas oceny stabilizacji choroby, rekomenduje się monitorowanie powyższych parametrów co około 3 – 6 miesięcy. U pacjentów podczas leczenia paliatywnego szczególną uwagę należy zwrócić na ocenę jakości życia oraz wyniki zorientowane na pacjenta (PROs, z ang. *Patient-Related Outcomes*) (EMA 2017, EMA 2020).

Analogicznie, w 2018 roku amerykańska agencja FDA opublikowała dokument stanowiący wytyczne dotyczące punktów końcowych, które powinny być uwzględniane podczas oceny leków przeciwnowotworowych. Wśród punktów końcowych dla leków przeciwnowotworowych wyróżnia się przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia bez choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*, EFS, z ang. *event-free survival*), odpowiedź na leczenie (ORR), czas do progresji choroby (TTP, z ang. *time to progression*) oraz czas wolny od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*). Wśród istotnych z punktu widzenia pacjenta punktów końcowych, które powinny być uwzględniane w raportach oceniających efektywność kliniczną technologii medycznych powinno się uwzględnić parametr PROs, jakość życia i bezpieczeństwo (FDA 2018).

Wobec powyższego ocena efektywności klinicznej palbocyklibu stosowanego w skojarzeniu z fulwestranem obejmować następujące punkty końcowe: **przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia, jakość życia chorych (PROs – punkty końcowe zorientowane na pacjenta) i bezpieczeństwo.**

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

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 29. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	• Zaawansowany rak piersi jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych
Przeżycie bez progresji choroby (PFS), czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	• Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; • związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji po kolejnych liniach leczenia oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego; • związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
Odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi oraz kontrola choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	• Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – ocena stabilizacji choroby lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie • Ocenie należy poddać: odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	• Rak piersi jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub paliatywnego. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	• Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IBRANCE stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

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

Tabela 30. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P, z ang. <i>Population</i>)	- wiek 18 lat i powyżej; - potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: - rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) - lub - miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); - udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; - udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/- w badaniu IHC) lub brak amplifikacji	- obecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia - obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi – dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi - brak wcześniejszej hormonoterapii w przypadku badań z randomizacją ze względu na konstrukcję badań dla ocenianej interwencji jak również dla komparatorów w I linii leczenia choroby zaawansowanej, w ramach

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; - stan pomenopauzalny; lub przed- lub okołomenopauzalny (przy skojarzeniu z agonistą LHRH); - sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (po uprzedniej hormonoterapii).	poszerzonej oceny klinicznej dopuszczalne jest włączenie prób z populacją chorych rozpoznanych <i>de novo</i> na etapie raka zaawansowanego, leczonych w I linii choroby zaawansowanej (bez uprzedniej hormonoterapii uzupełniającej) - obecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia - obecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia)
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	palbocyklib [PALBO] w skojarzeniu z fulwestranem [FULV]	- leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych; - dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL;
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	- abemacyklib [ABEMA] w skojarzeniu z fulwestranem [FULV] - rybocyklib [RYBO] w skojarzeniu z fulwestranem [FULV] - w przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowej populacji chorych wykonywano porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT umożliwiających stworzenie sieci porównania pośredniego, oceniających inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi (używając słów kluczowych w oparciu o interwencje dostępne w badaniach RCT dla palbocyklibu lub poszukiwane)	- leczenie skojarzone z zastosowaniem dawek innych niż określone; - leczenie skojarzone z inhibitorem aromatazy; - inne niż zdefiniowane;
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- przeżycie całkowite (OS) - przeżycie wolne od progresji (PFS) - odpowiedź na leczenie (CR, PR, StD, PD, ORR), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) - jakość życia - bezpieczeństwo	- farmakokinetyka/farmakodynamika - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania);

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>) *	• palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) oraz skorygowane porównania pośrednie ze zdefiniowanymi komparatorami (abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem), • porównanie pośrednie- abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo, umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, oraz inne badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną oceniające inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych	• badania wczesnej, I/II fazy • badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • opisy przypadków, serie przypadków • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

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

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego IBRANCE stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego IBRANCE stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego IBRANCE stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym IBRANCE stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego IBRANCE stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w wykazie leków

refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w ramach I linii leczenia.

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

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

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

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacja ICD-10 i ICD-11 nowotworu złośliwego piersi

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację raka piersi wg ICD-10 z podziałem ze względu na lokalizację guza.

Tabela 31. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2019).

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

W tabeli poniżej przedstawiono kody rozpoznań w odniesieniu do raka piersi zgodnie z aktualną kodyfikacją ICD-11.

Tabela 32. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (ICD-11 2025).

ICD-11	Rozpoznanie
2C60	Rak piersi, typ specjalny
2C61	Inwazyjny rak piersi
2C61.0	Inwazyjny, przewodowy rak piersi
2C61.1	Inwazyjny, zrazikowy rak piersi
2C61.2	Inwazyjny, pleomorficzny, zrazikowy rak piersi
2C61.3	Inwazyjny rak piersi z cechami raka przewodowego i zrazikowego
2C61.4	Inwazyjny rak piersi, nieokreślony typ
2C62	Rak zapalny piersi
2C63	Złośliwy guz liściasty piersi
2C64	Lity rak brodawkowy piersi z cechami inwazji

ICD-11	Rozpoznanie
2C65	Zespół dziedzicznego raka sutka i jajnika
2C6Y	Inne, specyficzne nowotwory złośliwe piersi
2C6Z	Złośliwe nowotwory piersi niespecyficzne

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

Tabela 33. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca umiejscowienia guza (ICD-11 2025).

ICD-11	Rozpoznanie
lokalizacja boczna	
XK9J	obustronna
XK8G	strona lewa
XK9K	strona prawa
XK70	jednostronna, lokalizacja niespecyficzna
XK6G	strona nieokreślona
specyficzna lokalizacja anatomiczna	
XA12C1	pierś
XA5MC5	brodawka sutkowa
XA85A1	gruczoły mleczne
XA2JK3	otoczka sutkowa
XA0US1	centralna część piersi
XA2Q54	górny, zewnętrzny kwadrant piersi
XA3LS6	górny wewnętrzny kwadrant piersi
XA94U2	dolny zewnętrzny kwadrant piersi
XA0VX8	dolny wewnętrzny kwadrant piersi
XA3PG5	część pachowa piersi
XA0T50	fałd podsutkowy

10.2 Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 34. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
Minister Zdrowia, 2024 r. (MZ 06/09/2024)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Zgodnie z klasyfikacją NCCN, którą opisano poniżej.
Polskie Towarzystwo Onkologii Praktycznej (PTOK), 2020 r. (PTOK 2020)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano brak finansowania ze środków zewnętrznych.	Jakość naukowych dowodów: - I- Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności; - II- Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością; - III- Prospektywne badania kohortowe; - IV- Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; - V — Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów; Siła zaleceń: 1- Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jedno-myślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego; 2A- Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jedno-myślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego; 2B- Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego;
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2025 r. (NCCN 4.2025)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Kategoria dowodów 1 – w oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2A – w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2B – opierając się na dowodach niższego poziomu, NCCN zgadza się, że interwencja jest odpowiednia; 3 – opierając się na jakimkolwiek poziomie dowodów, NCCN nie zgadza się, że interwencja jest odpowiednia

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
European Society for Medical Oncology, 2023 r. [ESMO Meta-static Breast Cancer Living Guidelines], 2025 (ESMO 2025)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>): - I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności; - II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością; - III – prospektywne badania kohortowe; - IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; - V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów; Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>): - A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną- silna rekomendacja - B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią- ogólnie rekomendowane; - C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie; - D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane; - E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana;
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), 2025 (AGO 2025, AGO 2025a, AGO 2025b, AGO 2025c)	Nie przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Poziom dowodów (LoE, z ang. <i>Oxford Levels of Evidence</i>): 1a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań RCT; 1b – dowody z badań RCT (z wąskim przedziałem ufności); 1c – wszystko lub nic; 2a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań kohortowych; 2b – dowody z badań kohortowych (w tym z badań RCT niskiej jakości); 2c – dowody z badań (z ang. „outcomes” research); 3a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych; 3b – dowody z badań kliniczno-kontrolnych; 4 – dowody z serii przypadków (oraz badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych niskiej jakości); 5 – opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji w skali Oxford (GR): - A – spójne badania na poziomie 1; 2 – spójne badania poziomu 2 lub 3 albo ekstrapolowane badania z poziomu 1; - C – badania 4 poziomu albo ekstrapolowane badania z poziomu 2 lub 3; - D – badania z poziomu 5 albo niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie.

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2024 (ASCO 2024, ASCO 2024a)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Stopnie rekomendacji w skali AGO: ++ badanie lub interwencja terapeutyczna jest bardzo korzystna dla pacjentów, może być zalecana bez ograniczeń i powinna być wykonywana; + badanie lub interwencja terapeutyczna ma ograniczone korzyści dla pacjentów i można je przeprowadzić; +/- badanie lub interwencja terapeutyczna nie przyniosły korzyści dla pacjentów i mogą być wykonywane tylko w indywidualnych przypadkach. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy nie można podać ogólnego zalecenia; - badanie lub interwencja terapeutyczna może być niekorzystna dla pacjentów i może nie zostać przeprowadzona; -- badanie lub interwencja terapeutyczna niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie. Jakość dowodów: - Wysoka- Jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu. - Umiarkowana- Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdopodobny efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różne. - Niska- Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu. - Bardzo niska- Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdopodobnie prawdziwy efekt będzie znacząco różny od oszacowanego efektu. Siła zalecenia: - Silne- W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.
wytyczne opracowane podczas <i>Advanced Breast Cancer (ABC) International Consensus Conference</i> , 2024 (ABC 2024)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano brak finansowania ze środków zewnętrznych.	Poziomy dowodów: - I- Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; - II- Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; - III- Prospektywne badania kohortowe; - IV- Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; - V- Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów; Stopnie rekomendacji: - A- Silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane; - B- Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) i Spanish Collaborative Group for the Study, Treatment and Other Experimental Strategies in Solid Tumors (SOLTI), 2022 (SEOM-GEICAM-SOLTI 2023)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	• C- Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść, nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty), opcjonalne; • D- Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, generalnie niezalecane; • E- Silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, nigdy niezalecane;
			Siła rekomendacji: • A- Dobre dowody wspierające zalecenie do stosowania; • B- Umiarkowane dowody wspierające zalecenie do stosowania; • C- Słabe dowody wspierające zalecenie; • D- Umiarkowane dowody wspierające zalecenie przeciw stosowaniu; • E- Dobre dowody wspierające zalecenie przeciw stosowaniu; Jakość dowodów: • I- Dowody pochodzące z ≥ 1 prawidłowo randomizowanego, kontrolowanego badania; • II- Dowody pochodzące z ≥ 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z badań kohortowych lub analitycznych badań kliniczno-kontrolnych (najlepiej z > 1 ośrodka); z wielokrotnych serii czasowych; lub z dramatycznych wyników niekontrolowanych eksperymentów; • III- Dowody pochodzące z opinii szanowanych autorytetów, opartych na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komitetów ekspertów.

10.3 Opis komparatorów

10.3.1 Abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem

Komparatorem dla ocenianej interwencji jest abemacyklib [ABEMA] w skojarzeniu z fulwestrantem [FULV] (zalecana maksymalna dawka dobową abemacyklibu: 300 mg/dobę [codziennie, 1 cykl trwa 28 dni]; dawka fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6: 500mg/dobę [podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na miesiąc]).

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Verzenios z dnia 07.03.2025 r. (*ChPL Verzenios 2025*). Opracowanie dotyczące fulwestrantu zamieszczono w rozdziale 5.1.2.

Tabela 35. Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib).

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib)				
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holandia		
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Verzenios 50 mg tabletki powlekane	Verzenios 100 mg tabletki powlekane	Verzenios 150 mg tabletki powlekane
		EU/1/18/1307/001	EU/1/18/1307/004	EU/1/18/1307/007
		EU/1/18/1307/002	EU/1/18/1307/005	EU/1/18/1307/008
		EU/1/18/1307/003	EU/1/18/1307/006	EU/1/18/1307/009
		EU/1/18/1307/010	EU/1/18/1307/012	EU/1/18/1307/014
		EU/1/18/1307/011	EU/1/18/1307/013	EU/1/18/1307/015
		EU/1/18/1307/016	EU/1/18/1307/018	EU/1/18/1307/020
		EU/1/18/1307/017	EU/1/18/1307/019	EU/1/18/1307/021
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2018 r.		
		Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2023 r.		
		Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 07 marca 2025 r.		

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib)

Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Kod ATC	L01EF03
Dostępne preparaty	Verzenios 50 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 14 tabletek Verzenios 50 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 168 tabletek Verzenios 50 mg tabletki powlekane, blister (CFAF/alu) 28 x 1 tabletka (dawka jednostkowa) Verzenios 50 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 28 tabletek Verzenios 50 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 56 tabletek Verzenios 50 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 42 tabletki Verzenios 50 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 70 tabletek
	Verzenios 100 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 14 tabletek Verzenios 100 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 168 tabletek Verzenios 100 mg tabletki powlekane, blister (CFAF/alu) 28 x 1 tabletka (dawka jednostkowa) Verzenios 100 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 28 tabletek Verzenios 100 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 56 tabletek Verzenios 100 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 42 tabletki Verzenios 100 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 70 tabletek
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Verzenios 150 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 14 tabletek Verzenios 150 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 168 tabletek Verzenios 150 mg tabletki powlekane, blister (CFAF/alu) 28 x 1 tabletka (dawka jednostkowa) Verzenios 150 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 28 tabletek Verzenios 150 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 56 tabletek Verzenios 150 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 42 tabletki Verzenios 150 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PE/PCW/alu) 70 tabletek
	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u>

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Verzenio (abemacyklil)

Abemacyklil 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. Abemacyklil 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 abemacyklil 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 abemacyklil. W modelach ksenograftu raka piersi abemacyklil podawany bez przerwy raz na dobę w stężeniach znaczących klinicznie sam lub łącznie z lekami przeciwestrogenowymi powodował zmniejszenie rozmiarów zmiany nowotworowej.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Abemacyklil wchłania się wolno, przy czym wartość Tmax wynosi 8 godzin, a średnia bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 45%. W przedziale dawek terapeutycznych wynoszącym 50-200 mg, wzrost stężenia osocznego (AUC) i wartość Cmax są w przybliżeniu proporcjonalne do dawki. Stężenie stanu stacjonarnego było osiągane w ciągu 5 dni po powtarzanym podawaniu produktu dwa razy na dobę, a na podstawie wartości Cmax i AUC ustalono, że średnia geometryczna współczynnika kumulacji abemacyklilu wyniosła odpowiednio 3,7 (CV 58%) i 5,8 (CV 65%). Posiłki bogatotłuszczowe zwiększały łączną wartość AUC abemacyklilu i jego aktywnych metabolitów o 9% oraz wartość Cmax o 26%. Zmian tych nie uznano za istotne klinicznie. W związku z tym abemacyklil może być przyjmowany podczas posiłków lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Abemacyklil w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza u ludzi (średnia związana frakcja wynosi około 96% do 98%). Średnia geometryczna ogólnoustrojowej objętości dystrybucji wynosi około 750 l (CV 69%), co świadczy o dystrybucji abemacyklilu w tkankach. Stężenia abemacyklilu i jego aktywnych metabolitów w płynie mózgowo-rdzeniowym są porównywalne do stężeń osoczowych niezwiązanej frakcji.

Metabolizm

Abemacyklil usuwany jest z organizmu przede wszystkim w wyniku metabolizmu wątrobowego. Abemacyklil jest metabolizowany do kilku metabolitów głównie przez cytochrom P450 (CYP) 3A4. Biotransformacja abemacyklilu zachodzi przede wszystkim w drodze hydroksylacji do metabolitu krążącego we krwi, którego wartość AUC stanowi 77% wartości leku macierzystego. Ponadto, we krwi krążą metabolity N-deetylowany i N-deetylohydroksylowany, których wartość AUC stanowi odpowiednio 39% i 15% wartości leku macierzystego. Te metabolity krążące we krwi są aktywne i mają moc podobną do abemacyklilu.

Eliminacja

Średnia geometryczna klirensu (CL) wątrobowego abemacyklilu wyniosła 21,8 l/h (CV 39,8%), a średni okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji abemacyklilu u pacjentów wyniósł 24,8 godziny (CV 52,1%). Po podaniu doustnie pojedynczej dawki abemacyklilu znakowanego [¹⁴C] około 81% podanej dawki wydalone było z kałem, a 3,4% z moczem. Większość dawki wydalonej z kałem stanowiły metabolity.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć i masa ciała

Wiek, płeć i masa ciała nie miały żadnego wpływu na ekspozycję na abemacyklil w analizie farmakokinetyki populacyjnej u chorych na nowotwory (135 mężczyzn i 859 kobiet; przedział wiekowy 24–91 lat; przedział masy ciała 36–175 kg).

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib)

Wskazanie

Zaburzenia czynności wątroby

Abemacyklib jest metabolizowany w wątrobie. Zaburzenia czynności wątroby o łagodnym (stopień A według klasyfikacji Child-Pugh) i umiarkowanym nasileniu (stopień B według klasyfikacji Child-Pugh) nie miały wpływu na ekspozycję na abemacyklib. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugh) wartość $AUC_{0-\infty}$ abemacyklibu oraz frakcji niezwiązanej abemacyklibu łącznie z jego aktywnymi metabolitami po korekcie względem mocy zwiększyła się odpowiednio 2,1-krotnie i 2,4-krotnie. Okres półtrwania abemacyklibu wydłużył się z 24 do 55 godzin (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Wartość klirensu nerkowego abemacyklibu i jego metabolitów jest niewielka. Zaburzenia czynności nerek o łagodnym i umiarkowanym nasileniu nie miały wpływu na ekspozycję na abemacyklib. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z krańcową niewydolnością nerek lub pacjentów poddawanych dializi

Rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania

- Produkt leczniczy Verzenios w skojarzeniu z hormonoterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi 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), z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu (patrz punkt 5.1 ChPL).
- U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną inhibitorem aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

Zaawansowany rak piersi lub rak piersi z przerzutami

- Verzenios jest wskazany w leczeniu kobiet chorych na raka piersi 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), w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestranem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną.
- U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną należy stosować w skojarzeniu z agonistą LHRH.

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

Dawkowanie

Dawkowanie i sposób podawania

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 charakterystyce produktu leczniczego tego leku.

Czas trwania leczenia**Rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania**

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib)

Produkt leczniczy Verzenios należy przyjmować nieprzerwanie przez dwa lata lub do czasu nawrotu choroby albo wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

Zaawansowany rak piersi lub rak piersi z przerzutami

Produkt leczniczy Verzenios powinien być przyjmowany nieprzerwanie, dopóki leczenie przynosi pacjentce korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Należy pouczyć pacjentkę, aby w przypadku wystąpienia wymiotów lub pominięcia dawki produktu Verzenios, następną dawkę przyjęła w wyznaczonym czasie; nie należy przyjmować dodatkowej dawki.

Modyfikacja dawki

W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być wymagane przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu, zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabelach 1–7 w ChPL.

Inhibitory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4. Jeśli nie można uniknąć stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę abemacyklibu do 100 mg dwa razy na dobę. 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. 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. 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).

Szczególne grupy pacjentów**Pacjentki w podeszłym wieku**

Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wiek pacjentki (patrz punkt 5.2 ChPL).

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 (patrz punkt 5.2 ChPL). Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania abemacyklibu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i ściśle je monitorować pod kątem występowania objawów toksyczności.

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 (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności abemacyklibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib)

Przeciwwskazania

Sposób podawania

Verzenios należy przyjmować doustnie. Produkt może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Podczas przyjmowania produktu nie należy spożywać grejpfrutów ani soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5 ChPL).

Pacjentki powinny przyjmować dawki codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Tabletki należy połykać w całości (pacjentki nie powinny żuć, kruszyć ani dzielić tabletek przed połknięciem).

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Neutropenia

U pacjentów otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki neutropenii. U pacjentek, u których wystąpi neutropenia stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.2). Przypadki sepsy neutropenicznej zakończone zgonem stwierdzono u <1% pacjentek z rakiem piersi z przerzutami. Pacjentki należy pouczyć, aby zgłaszały wszelkie przypadki gorączki lekarzowi prowadzącemu.

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.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Żylne 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 (patrz punkt 4.2 ChPL).

Tętniczne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W badaniach nad rakiem piersi z przerzutami obserwowano potencjalne zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. *arterial thromboembolic events*, ATE), w tym udaru niedokrwiennego mózgu i zawału mięśnia sercowego, gdy abemacyklib podawano w skojarzeniu z terapią hormonalną. Należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuowaniem leczenia abemacyklibem u pacjentów, u których wystąpi ciężkie tętniczne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe.

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 (patrz punkt 4.2 ChPL).

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 7 do 12 dni (stopnia 2.) i 5 do 8 dni (stopnia 3.). Bieguncie może towarzyszyć odwodnienie. Po pojawieniu się pierwszych objawów biegunki należy rozpocząć u pacjentki stosowanie

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora	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 (patrz punkt 4.2 ChPL).
	Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP)/zapalenie płuc U pacjentów otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki ChŚP/zapalenia płuc. Pacjentów należy monitorować 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 (patrz punkt 4.2 ChPL). U pacjentów z ChŚP/zapaleniem płuc o nasileniu stopnia 3. lub 4. należy na stałe odstawić abemacyklib.
	Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 Należy unikać jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności abemacyklibu (patrz punkt 4.5 ChPL).
	Masywny rozsiew z zajęciem narządów miąższowych Nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abemacyklibu u pacjentek z masywnym rozsiewem choroby z zajęciem narządów miąższowych (ang. <i>visceral crisis</i>).
	Laktoza Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem nieprawidłowego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinny przyjmować tego produktu.
	Sód Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Leczenie produktem Verzenios musi być zapoczątkowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

10.3.1.1 Obecny sposób finansowania

Obecnie produkt leczniczy Verzenios jest finansowany ze środków publicznych w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (załącznik B.9.FM. do MZ 17/06/2025; szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.6.3. i załączniku 10.5). Finansowanie to obejmuje zastosowania produktu leczniczego Verzenios w skojarzeniu z fulwestrantem lub z inhibitorem aromatazy.

Tabela 36. Obecny sposób finansowania – abemacyklilb (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Abemaciclibum	Verzenios, tabl. powł., 100 mg	70 szt.	05014602500986	1210.0, Abemacyklilb	9138,00	9869,04	10461,18	10461,18	B.9.FM.	bezpłatny	0
Abemaciclibum	Verzenios, tabl. powł., 150 mg	70 szt.	05014602500993	1210.0, Abemacyklilb	9138,00	9869,04	10461,18	10461,18	B.9.FM.	bezpłatny	0
Abemaciclibum	Verzenios, tabl. powł., 50 mg	70 szt.	05014602500979	1210.0, Abemacyklilb	9138,00	9869,04	10461,18	10461,18	B.9.FM.	bezpłatny	0

B.9.FM. – Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)

10.3.2 Rybocyklilb w skojarzeniu z fulwestrantem

Komparatorem dla ocenianej interwencji jest rybocyklilb [RYBO] w skojarzeniu z fulwestrantem [FULV] (zalecana maksymalna dawka dobową rybocyklilbu: 600mg/ dobę [codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni]; dawka fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6: 500mg/dobę [podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na miesiąc]).

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia Kisqali z dnia 24.04.2025 r. (*ChPL Kisqali 2025*). Opracowanie dotyczące fulwestrantu zamieszczono w rozdziale 5.1.2.

Tabela 37. Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib).

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia
	Numerы pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1221/001-012
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 kwietnia 2022 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 24 kwietnia 2025 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej
	Kod ATC	L01EF02
	Dostępne preparaty	Kisqali 200 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PVC) 21 tabletek Kisqali 200 mg tabletki powlekane, blister (PA/Al/PVC) 21 tabletek Kisqali 200 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PVC) 42 tabletki Kisqali 200 mg tabletki powlekane, blister (PA/Al/PVC) 42 tabletki Kisqali 200 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PVC) 63 tabletki Kisqali 200 mg tabletki powlekane, blister (PA/Al/PVC) 63 tabletki Kisqali 200 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PVC) 63 (3 x 21) tabletki (opakowanie zbiorcze) Kisqali 200 mg tabletki powlekane, blister (PA/Al/PVC) 63 (3 x 21) tabletki (opakowanie zbiorcze) Kisqali 200 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PVC) 126 (3 x 42) tabletek (opakowanie zbiorcze) Kisqali 200 mg tabletki powlekane, blister (PA/Al/PVC) 126 (3 x 42) tabletek (opakowanie zbiorcze) Kisqali 200 mg tabletki powlekane, blister (PCTFE/PVC) 189 (3 x 63) tabletek (opakowanie zbiorcze) Kisqali 200 mg tabletki powlekane, blister (PA/Al/PVC) 189 (3 x 63) tabletek (opakowanie zbiorcze)
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	
	Mechanizm działania	Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (ang. <i>cyclin-dependent kinase</i> , CDK) 4 i 6, powodując, że wartość ich 50% zahamowania (IC50) wynosi odpowiednio 0,01 (4,3 ng/ml) i 0,039 μM (16,9 ng/ml) w badaniach biochemicznych. Wymienione kinazy są aktywowane po związaniu z D-cyklinami i odgrywają kluczową rolę w szlakach sygnałowych prowadzących do progresji cyklu komórkowego i proliferacji komórek. Kompleks cyklina D-CDK4/6 reguluje postęp cyklu komórkowego poprzez fosforylację białka retinoblastomy (ang. <i>retinoblastoma protein</i> , pRb). W

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib)

warunkach *in vitro* rybocyklib zmniejszał fosforylację białka pRb skutkując zatrzymaniem fazy G1 cyklu komórkowego, zmniejszoną proliferacją i fenotypem starzenia się w modelach pochodzących od raka piersi. W warunkach *in vivo* monoterapia rybocyklibem prowadziła do regresji guza, co korelowało z zahamowaniem fosforylacji białka pRb. Badania *in vivo* wykorzystujące model heteroprzeszczepu raka piersi z receptorami estrogenowymi pochodzącego od pacjentów, z leczeniem skojarzonym rybocyklibem i lekami antyestrogenowymi (tj. letrozolem) prowadziły do większego zahamowania wzrostu guza z podtrzymaniem regresji guza i opóźnieniem jego ponownego wzrostu po zaprzestaniu podawania leków w porównaniu ze stosowaniem każdej z tych substancji osobno. Po podaniu pacjentom rybocyklib może mieć także działanie immunomodulujące, zmniejszając liczbę limfocytów T regulatorowych i względne stężenia limfocytów T CD3+. Ponadto, w warunkach *in vivo* przeciwnowotworowe działanie rybocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem było oceniane u myszy z niedoborem odporności, które otrzymały heteroprzeszczep ludzkiego raka piersi ZR751 ER+ i leczenie skojarzone z fulwestrantem spowodowało całkowite zahamowanie wzrostu guza. W przypadku badań panelu linii komórkowych raka piersi o znanym statusie receptorów estrogenowych, rybocyklib okazał się bardziej skuteczny w liniach komórek raka piersi z receptorami estrogenowymi niż w liniach bez receptorów estrogenowych. W przedklinicznych modelach testowanych dotychczas, nienaruszone białko pRb było wymagane do aktywności rybocyklibu.

Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne rybocyklibu badano u pacjentów z zaawansowanym rakiem po doustnym podaniu dawek z zakresu od 50 mg do 1200 mg raz na dobę. Osoby zdrowe przyjmowały pojedyncze dawki doustne z zakresu od 400 mg do 600 mg lub dawki wielokrotne (podawane przez 8 dni) wynoszące 400 mg.

Wchłanianie

Średnia geometryczna całkowita biodostępność rybocyklibu po podaniu pojedynczej doustnej dawki 600 mg wyniosła 65,8% u osób zdrowych. Czas do osiągnięcia C_{max} (T_{max}) po doustnym podaniu rybocyklibu wahał się pomiędzy 1 a 4 godzinami. Rybocyklib wykazywał nieznaczny ponadproporcjonalny wzrost ekspozycji (C_{max} i AUC) we wszystkich badanych dawkach (50 do 1200 mg). Po wielokrotnym podaniu leku z częstotnością raz na dobę, stan stacjonarny był zazwyczaj osiągnięty po 8 dniach, a średni geometryczny współczynnik kumulacji rybocyklibu wyniósł 2,51 (zakres: 0,97 do 6,40).

Wpływ pokarmu

W porównaniu z przyjmowaniem na czczo, doustne podanie pojedynczej dawki 600 mg rybocyklibu w postaci tabletek powlekanych z bogatotłuszczowym i wysokokalorycznym posiłkiem nie wpływało na szybkość i zakres wchłaniania rybocyklibu.

Dystrybucja

Wiązanie rybocyklibu z białkami ludzkiego osocza w warunkach *in vitro* wyniosło około 70% i nie zależało od stężenia (10 do 10 000 ng/ml). Rybocyklib był w takim samym stopniu rozmieszczany w krwinkach czerwonych i w osoczu, a średni współczynnik krew/osocze wyniósł 1,04 w warunkach *in vivo*. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (VSS/F) wyniosła 1 090 l na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej.

Metabolizm

Badania przeprowadzone *in vitro* i *in vivo* wykazały, że u ludzi rybocyklib jest eliminowany głównie przez metabolizm wątroby głównie za pośrednictwem CYP3A4. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 600 mg [znakowanej ¹⁴C] rybocyklibu ludziom, główne szlaki metaboliczne rybocyklibu obejmowały utlenianie (dealkilację, C- i (lub) N-oksigenację, utlenianie (-2H)) oraz połączenie wymienionych procesów. Koniugaty metabolitów rybocyklibu z fazy I obecne w fazie II obejmowały N-acetylację, sulfonację, sprzęganie z cysteiną, glikozylację i glukuronidację. Rybocyklib był główną pochodną leku krążącą w osoczu. Główne metabolity obecne we krwi to metabolit M13 (CCI284, Nhydroksylacja), M4 (LEQ803, N-demetylacja) i

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib)

M1 (wtórny glukuronid). Działanie kliniczne (farmakologiczne i bezpieczeństwo stosowania) rybocyklibu wynikało głównie z działania leku macierzystego, przy nieistotnym udziale metabolitów obecnych we krwi. Rybocyklib jest intensywnie metabolizowany, a niezmieniona postać leku stanowiła odpowiednio 17,3% i 12,1% dawki obecnej w kale i moczu. Metabolit LEQ803 był istotnym metabolitem obecnym w wydalinach i stanowił odpowiednio około 13,9% i 3,74% podanej dawki obecnej w kale i moczu. Wiele innych metabolitów wykrywano zarówno w kale, jak i moczu w niewielkich ilościach ($\leq 2,78\%$ podanej dawki).

Eliminacja

Średnia geometryczna efektywnego okresu półtrwania w osoczu (na podstawie współczynnika kumulacji) wyniosła 32 godziny (63% CV), a średnia geometryczna klirensu pozornego po podaniu doustnym (CL/F) wyniosła 25,5 l/godzinę (66% CV) w stanie stacjonarnym dla dawki 600 mg u pacjentów z zaawansowanym rakiem. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że oczekiwana ekspozycja na rybocyklib u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium będzie nieznacznie mniejsza niż u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi leczonych taką samą dawką. Średnia geometryczna pozornego okresu półtrwania w osoczu w końcowej fazie eliminacji (T_{1/2}) rybocyklibu wahała się od 29,7 do 54,7 godzin, a średnia geometryczna CL/F rybocyklibu wahała się od 39,9 do 77,5 l/godzinę dla dawki 600 mg w badaniach z udziałem osób zdrowych. Rybocyklib i jego metabolity są eliminowane głównie z kałem, przy niewielkim udziale wydalania przez nerki. U 6 zdrowych mężczyzn po doustnym podaniu pojedynczej dawki [znakowanej 14C] rybocyklibu, odzysk 91,7% całkowitej dawki znakowanej radioaktywnie nastąpił w ciągu 22 dni; kał stanowił główną drogę wydalania (69,1%), podczas gdy z moczu odzyskano 22,6% dawki.

Liniowość lub nieliniowość

Rybocyklib wykazywał nieznaczny ponadproporcjonalny wzrost ekspozycji (C_{max} i AUC) dla zakresu dawek od 50 mg do 1 200 mg po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych. Wyniki analizy są ograniczone przez mały rozmiar próby dla większości dawek, przy czym większość danych uzyskano dla dawki 600 mg.

Szczególne grupy pacjentów**Zaburzenia czynności nerek**

Wpływ czynności nerek na farmakokinetykę rybocyklibu był oceniany w badaniu zaburzeń czynności nerek, do którego włączono 14 zdrowych uczestników z prawidłową czynnością nerek (bezwzględna szybkość przesączania kłębuszkowego [aGFR] ≥ 90 ml/min), 8 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (aGFR 60 do <90 ml/min), 6 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (aGFR 30 do <60 ml/min), 7 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (aGFR 15 do <30 ml/min) i 3 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (aGFR <15 ml/min), którym podano pojedynczą dawkę rybocyklibu wynoszącą 400 mg. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek AUC_{inf} zwiększyło się 1,6-krotnie, 1,9-krotnie i 2,7-krotnie, a C_{max} zwiększyło się 1,8-krotnie, 1,8-krotnie i 2,3-krotnie w porównaniu z ekspozycją u osób z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ badania nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania rybocyklibu obejmowały duży odsetek pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.1), dane pochodzące od pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w badaniu z zaburzeniami czynności nerek zostały także porównane z danymi zbiorczymi pochodzącymi od pacjentów z prawidłową czynnością nerek i z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. W porównaniu z danymi zbiorczymi pochodzącymi od pacjentów z prawidłową czynnością nerek i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek AUC_{inf} zwiększyło się 1,6-krotnie i 2,2-krotnie, a C_{max} zwiększyło się 1,5-krotnie i 1,9-krotnie odpowiednio u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie obliczono różnicy wyrażonej jako wielokrotność zmiany dla pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ze względu na małą liczbę uczestników, jednak wyniki wskazują na podobny lub nieco większy wzrost ekspozycji na rybocyklib w porównaniu z osobami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wpływ czynności nerek

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib)

na farmakokinetykę rybocyklibu był także oceniany u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi włączonych do badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, w których pacjenci otrzymywali dawkę początkową 600 mg (patrz punkt 5.1). W analizie danych farmakokinetycznych w podgrupach, uzyskanych w badaniach z udziałem pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi po doustnym podaniu 600 mg rybocyklibu w dawce pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych, AUCinf i Cmax rybocyklibu u pacjentów z łagodnymi (n=57) lub umiarkowanymi (n=14) zaburzeniami czynności nerek były porównywalne z wartościami AUCinf i Cmax u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (n=86), co wskazuje na brak klinicznie znaczącego wpływu łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na rybocyklib.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie badania właściwości farmakokinetycznych z udziałem osób bez choroby nowotworowej z zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie wpływały na ekspozycję na rybocyklib (patrz punkt 4.2). Średnia ekspozycja na rybocyklib była mniej niż dwukrotnie zwiększona u pacjentów z umiarkowanymi (iloraz średnich geometrycznych [GMR]): 1,44 dla Cmax; 1,28 dla AUCinf) i ciężkimi (GMR: 1,32 dla Cmax; 1,29 dla AUCinf) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, która objęła 160 pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi z prawidłową czynnością wątroby i 47 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby ustalono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie wpływały na ekspozycję na rybocyklib, co dodatkowo potwierdza dane uzyskane w badaniu poświęconym zaburzeniom wątroby. Nie badano działania rybocyklibu u pacjentów z rakiem piersi i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Wpływ wieku, masy ciała, płci i rasy

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że wiek, masa ciała i płeć nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję ogólnoustrojową na rybocyklib, co wymagałoby dostosowania dawki. Dane dotyczące różnic we właściwościach farmakokinetycznych ze względu na rasę są zbyt ograniczone, aby można było wyciągnąć wnioski.

Dane dotyczące interakcji *in vitro***Wpływ rybocyklibu na enzymy cytochromu P450**

W warunkach *in vitro* rybocyklib jest odwracalnym inhibitorem CYP1A2, CYP2E1 i CYP3A4/5 oraz zależnym od czasu inhibitorem CYP3A4/5 w klinicznie istotnych stężeniach. Oceny przeprowadzone w warunkach *in vitro* wykazały, że rybocyklib nie ma potencjalnego działania hamującego aktywność enzymów CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 przy stosowaniu klinicznie istotnych stężeń. Rybocyklib nie ma możliwości zależnego od czasu hamowania enzymów CYP1A2, CYP2C9 i CYP2D6. Dane z badań *in vitro* wskazują na brak potencjału rybocyklibu do indukowania enzymów UGT lub enzymów CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 za pośrednictwem receptora PXR. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby produkt Kisqali wpływał na substraty tych enzymów. Dane z badań *in vitro* są niewystarczające, by wykluczyć potencjał rybocyklibu do indukowania enzymu CYP2B6 za pośrednictwem receptora CAR.

Wpływ transporterów na rybocyklib

Rybocyklib jest substratem P-gp *in vitro*, ale w oparciu o dane bilansu masowego brak prawdopodobieństwa, by zahamowanie P-gp lub BCRP wpływało na zakres wchłaniania rybocyklibu po podaniu dawek terapeutycznych. Rybocyklib nie jest substratem transporterów wychwyty wątrobowego OATP1B1, OATP1B3 lub OCT-1 w warunkach *in vitro*.

Wpływ rybocyklibu na transportery

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib)	
Wskazanie	Oceny w warunkach <i>in vitro</i> wykazały potencjał rybocyklibu do hamowania aktywności transporterów leków P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 i BSEP. Rybocyklib nie hamował aktywności OAT1, OAT3 lub MRP2 w klinicznie istotnych stężeniach w warunkach <i>in vitro</i>. Rak piersi we wczesnym stadium • Produkt Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. <i>hormone receptor positive</i>, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>, HER2), o wysokim ryzyku nawrotu (kryteria doboru, patrz punkt 5.1 ChPL). • U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym lub u mężczyzn inhibitor aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (ang. <i>luteinising hormone-releasing hormone</i>, LHRH). Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi • Produkt Kisqali jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego, przerzutowego raka piersi z obecnością HR, bez nadekspresji HER2 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne. • U kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować w skojarzeniu z agonistami LHRH. Leczenie produktem Kisqali powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. HR-dodatni, HER2-ujemny- badanie Dobór pacjentów do leczenia produktem Kisqali na podstawie ekspresji HR i HER2 w guzie powinien być oceniany za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki <i>in vitro</i> (IVD) posiadającego oznakowanie CE i zgodnego z przeznaczeniem. Jeśli wyrób medyczny IVD ze znakiem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny zwalidowany test.
	Dawkowanie Rak piersi we wczesnym stadium Zalecana dawka wynosi 400 mg (dwie tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. U pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium produkt leczniczy Kisqali należy przyjmować do ukończenia 3 lat leczenia bądź do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Gdy produkt leczniczy Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (ang. <i>aromatase inhibitor</i>, AI), AI należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. Więcej informacji o AI, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym lub u mężczyzn inhibitor aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistą LHRH. Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. U pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Gdy produkt leczniczy Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z AI, AI należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. Więcej informacji o AI, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Gdy produkt leczniczy Kisqali jest stosowany w

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib)

skojarzeniu z fulwestrantem, fulwestrant jest podawany domięśniowo w dniu 1., 15. i 29., a następnie raz na miesiąc. Więcej informacji o fulwestrancie, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Leczenie kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym zatwierdzoną terapią skojarzoną z produktem Kisqali powinno również obejmować podawanie agonisty LHRH zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką kliniczną.

Modyfikacje dawkowania

Postępowanie z ciężkimi lub niemożliwymi do tolerowania działaniami niepożądanymi (AR) może wymagać czasowego wstrzymania podawania produktu, zmniejszenia dawki lub przerwania stosowania produktu Kisqali. Jeżeli wymagane jest zmniejszenie dawki, w Tabelach 1-6 w ChPL podano wytyczne dotyczące zalecanego zmniejszenia dawki.

Modyfikacja dawki w związku ze stosowaniem produktu Kisqali z silnymi inhibitorami CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 oraz rozważyć równoczesne stosowanie alternatywnych produktów leczniczych o mniejszym potencjale hamującym CYP3A4. Jeżeli stan pacjenta wymaga podania silnego inhibitora CYP3A4 równocześnie z rybocyklibem, dawkę produktu Kisqali należy zmniejszyć (patrz punkt 4.5 ChPL). U pacjentów przyjmujących rybocyklib w dawce 600 mg na dobę, u których rozpoczęcie jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4 jest konieczne, dawkę należy zmniejszyć do 400 mg. U pacjentów przyjmujących dawkę 400 mg rybocyklibu na dobę, i u których rozpoczęcie jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4 jest konieczne, dawkę należy dodatkowo zmniejszyć do 200 mg. U pacjentów, którym zmniejszono dawkę do 200 mg rybocyklibu na dobę, i u których rozpoczęcie jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4 jest konieczne, leczenie produktem Kisqali należy przerwać. Z powodu zmienności międzyosobniczej zalecane dostosowanie dawki może nie być optymalne dla wszystkich pacjentów i w związku z tym zaleca się uważne monitorowanie stanu pacjenta pod kątem objawów toksyczności. Gdy stosowanie silnego inhibitora zostanie przerwane, dawkę produktu Kisqali należy zmienić na dawkę stosowaną przed rozpoczęciem leczenia silnym inhibitorem CYP3A4, po upływie przynajmniej 5-krotności okresu półtrwania silnego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.2 ChPL).

Szczególne grupy pacjentów**Zaburzenia czynności nerek**

Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka początkowa wynosi 200 mg. Nie badano produktu leczniczego Kisqali u pacjentów z rakiem piersi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4, 5.1 i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium i zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A w skali Child-Pugh); u pacjentów z umiarkowanymi (stopnia B w skali Child-Pugh) i ciężkimi (stopnia C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększona (mniej niż dwukrotnie) ekspozycja na rybocyklib i zaleca się podawanie produktu Kisqali w dawce początkowej 400 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2 ChPL ChPL).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kisqali u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib)

Przeciwwskazania

Dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt Kisqali należy przyjmować doustnie raz na dobę z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 4.5 ChPL). Pacjentów należy zachęcać do przyjmowania dawki leku o tej samej porze każdego dnia, najlepiej rano. Jeśli po przyjęciu dawki wystąpią wymioty lub pacjent pominie dawkę, nie należy przyjmować dodatkowej dawki tego dnia. Należy przyjąć następną przepisaną dawkę o zwykłej porze. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich ssać, kruszyć ani dzielić przed połknięciem. Nie należy przyjmować tabletki, która jest połamana, pęknięta lub naruszona w inny sposób.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na orzeszki ziemne, soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rybocyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych.

Neutropenia

W zależności od stopnia nasilenia neutropenii, może być konieczne wstrzymanie leczenia produktem Kisqali, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Kisqali, zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2 i 4.8 ChPL).

Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować parametry czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.8 ChPL). W zależności od stopnia nasilenia wzrostu aktywności aminotransferaz, może zajść konieczność wstrzymania, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia produktem Kisqali, zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli 3 (patrz punkt 4.2 i 4.8 ChPL). Nie opracowano zaleceń dla pacjentów z wyjściowo zwiększoną aktywnością AspAT/AlAT stopnia 3. lub wyższego.

Wydłużenie odstępu QT

Należy unikać stosowania produktu Kisqali u pacjentów z wydłużonym odstępem QT lub pacjentów z istotnym ryzykiem wydłużenia odstępu QTc. Dotyczy to pacjentów:

- z zespołem długiego QT;
- z niekontrolowaną lub poważną chorobą serca, w tym przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dławicą piersiową lub bradyarytmią;
- z zaburzeniami stężenia elektrolitów.

Należy unikać stosowania produktu Kisqali z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc i (lub) z silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ może to prowadzić do istotnego klinicznie wydłużenia odstępu QTcF (patrz punkt 4.2, 4.5 i 5.1 ChPL). Jeżeli nie można uniknąć leczenia silnym inhibitorem CYP3A4, dawkę produktu Kisqali należy zmienić zgodnie z informacjami podanymi w punkcie 4.2 ChPL. Na podstawie wyników badania E2301 (MONALEESA-7) stwierdzono, że produkt Kisqali nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z tamoksyfenem (patrz punkt 4.8 i 5.1 ChPL).

Rak piersi we wczesnym stadium

W badaniu O12301C (NATALEE) wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 19 (0,8%) pacjentów otrzymujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie EKG. Leczenie produktem Kisqali należy

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib)

rozpoczynać tylko u pacjentów z wartością QTcF niższą niż 450 ms. EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu, a następnie wykonywać EKG w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2 i 4.8 ChPL). U pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium właściwa kontrola stężenia elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu) powinna mieć miejsce przed rozpoczęciem leczenia, na początku każdego z pierwszych 6 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Wszelkie nieprawidłowości należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali i podczas leczenia produktem Kisqali. Na podstawie obserwowanego wydłużenia odstępu QT w czasie leczenia, może być konieczne wstrzymanie, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Kisqali, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 4 (patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.2 ChPL).

Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi

W badaniu E2301 (MONALEESA-7), wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 14/87 (16,1%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z tamoksyfenem oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI). Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie EKG. Leczenie produktem Kisqali należy rozpoczynać tylko u pacjentów z wartością QTcF niższą niż 450 ms. EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu, a następnie wykonywać EKG w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2 i 4.8 ChPL). U pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi właściwa kontrola stężenia elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu) powinno mieć miejsce przed rozpoczęciem leczenia, na początku każdego z pierwszych 6 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Wszelkie nieprawidłowości należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali i podczas leczenia produktem Kisqali. Na podstawie obserwowanego wydłużenia odstępu QT w czasie leczenia, może być konieczne wstrzymanie, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Kisqali, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 4 (patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.2 ChPL).

Ciężkie reakcje skórne

Zgłaszano występowanie toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) podczas leczenia produktem Kisqali. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na ciężkie reakcje skórne (np. postępująca rozległa wysypka skórna często z obecnością pęcherzy lub zmian na błonie śluzowej), należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Kisqali.

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

Po zastosowaniu produktu leczniczego Kisqali zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD)/zapalenia płuc. Należy sprawdzać czy u pacjentów występują objawy płucne wskazujące na ILD/zapalenie płuc, do których może należeć niedotlenienie narządów i tkanek, kaszel oraz duszność i należy dokonać modyfikacji dawki zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 5 (patrz punkt 4.2 ChPL). Biorąc pod uwagę nasilenie śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc, które mogą prowadzić do zgonu, może zająć konieczność przerwania podawania produktu leczniczego Kisqali, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia, zgodnie z informacją podaną w Tabeli 5 (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Jako inhibitor białek transportowych w nerkach, transportera kationów organicznych 2 (OCT2) oraz białka ekstruzji wielolekowej i toksyn 1 (MATE1), które uczestniczą w aktywnym wydzielaniu kreatyniny z proksymalnych kanalików nerkowych, rybocyklib może powodować zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (patrz punkt 4.5 ChPL). W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia zaleca się wykonanie dalszej oceny czynności nerek, aby wykluczyć zaburzenia czynności nerek.

Substraty CYP3A4

Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib)

Rybocyklib jest silnym inhibitorem CYP3A4 w dawce 600 mg i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 w dawce 400 mg. Dlatego rybocyklib może wchodzić w interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi za pośrednictwem CYP3A4, co może skutkować zwiększeniem stężenia substratów CYP3A4 w surowicy (patrz punkt 4.5 ChPL). Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania wrażliwych substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym oraz zapoznanie się z zaleceniami dotyczącymi jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4 podanymi w ChPL drugiego produktu.

Zaburzenia czynności nerek

Szacuje się, że zalecana dawka początkowa 200 mg u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek powoduje około 45% mniejszą ekspozycję w porównaniu ze standardową dawką początkową 600 mg u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi i prawidłową czynnością nerek. Nie badano skuteczności tej dawki początkowej. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, prowadząc bardzo dokładną kontrolę stanu pacjenta pod kątem działań toksycznych (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas przyjmowania produktu leczniczego Kisqali i przez co najmniej 21 dni po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6 ChPL).

Lecytyna sojowa

Produkt Kisqali zawiera lecytynę sojową. Pacjenci z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję nie powinni przyjmować produktu Kisqali (patrz punkt 4.3 ChPL).

Leczenie produktem Kisqali powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora

10.3.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Kisqali jest finansowany ze środków publicznych w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (załącznik B.9.FM. do MZ 17/06/2025; szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.6.3. i załączniku 10.5). Finansowanie to obejmuje zastosowania produktu leczniczego Kisqali w skojarzeniu z fulwestrantem.

Tabela 38. Obecny sposób finansowania – rybocyklib (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ribociclibum	Kisqali, tabl. powł., 200 mg	63 szt.	05909991336769	1195.0, Rybocyklib	9506,78	10267,32	10883,37	10883,37	B.9.FM.	bezpłatny	0

B.9.FM. – Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)

10.4 Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka piersi

Tabela 39. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka piersi w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (załącznik B.9.FM. do MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Abemaciclibum	Verzenios, tabl. powł., 100 mg	70 szt.	05014602500986	1210.0, Abemaciclib	9138,00	9869,04	10461,18	10461,18	B.9.FM.	bezpłatny	0
Abemaciclibum	Verzenios, tabl. powł., 150 mg	70 szt.	05014602500993	1210.0, Abemaciclib	9138,00	9869,04	10461,18	10461,18	B.9.FM.	bezpłatny	0
Abemaciclibum	Verzenios, tabl. powł., 50 mg	70 szt.	05014602500979	1210.0, Abemaciclib	9138,00	9869,04	10461,18	10461,18	B.9.FM.	bezpłatny	0
Alpelisibum	Piqray, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	07613421024826	1264.0, Alpelisyb	12500,00	13500,00	14310,00	14310,00	B.9.FM.	bezpłatny	0
Alpelisibum	Piqray, tabl. powł., 200 mg	28 szt.	07613421024840	1264.0, Alpelisyb	12500,00	13500,00	14310,00	11448,00	B.9.FM.	bezpłatny	0
Alpelisibum	Piqray, tabl. powł., 50+200 mg	56 szt. (28 x 50 mg + 28 x 200 mg)	07613421024833	1264.0, Alpelisyb	12500,00	13500,00	14310,00	14310,00	B.9.FM.	bezpłatny	0
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05000456031325	1149.0, Olaparib	9802,00	10586,16	11221,33	11221,33	<1>B.9.FM.; <2>B.50.; <3>B.56.; <4>B.85.	bezpłatny	0
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05000456031318	1149.0, Olaparib	9802,00	10586,16	11221,33	11221,33	<1>B.9.FM.; <2>B.50.; <3>B.56.; <4>B.85.	bezpłatny	0
Palbociclibum	Ibrance, tabl. powł., 100 mg	21 szt.	05415062353684	1194.0, Palbociclib	8900,00	9612,00	10188,72	10188,72	B.9.FM.	bezpłatny	0
Palbociclibum	Ibrance, tabl. powł., 125 mg	21 szt.	05415062353691	1194.0, Palbociclib	8900,00	9612,00	10188,72	10188,72	B.9.FM.	bezpłatny	0
Palbociclibum	Ibrance, tabl. powł., 75 mg	21 szt.	05415062353677	1194.0, Palbociclib	8900,00	9612,00	10188,72	7641,54	B.9.FM.	bezpłatny	0
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzenia	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	13039,48	14082,64	14927,60	14927,60	<1>B.4.; <2>B.6.; B.9.FM; <3>B.10.;	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 25 mg/ml								<4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.148.; <8>B.141.FM.; <9>B.159.		
Pertuzumabum	Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol.	05902768001006	1147.0, Pertuzumab	8874,00	9583,92	10158,96	10158,96	B.9.FM.	bezpłatny	0
Ribociclibum	Kisqali, tabl. powł., 200 mg	63 szt.	05909991336769	1195.0, Rybocyklib	9506,78	10267,32	10883,37	10883,37	B.9.FM.	bezpłatny	0
Sacituzumabum govitecanum	Trodelvy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. proszku	05391507146816	1265.0, Sacytumab gowitekan	3530,00	3812,40	4041,14	4041,14	B.9.FM.	bezpłatny	0
Talazoparibum	Talzenna, kapsułki twarde, 0,25 mg	30 szt.	05415062348826	1263.0, Talazoparyb	5282,36	5704,95	6047,24	4775,28	<1>B.9.FM.; <2>B.56.	bezpłatny	0
Talazoparibum	Talzenna, kapsułki twarde, 1 mg	30 szt.	05415062348789	1263.0, Talazoparyb	16685,10	18019,91	19101,11	19101,11	B.9.FM.	bezpłatny	0
Trastuzumab deruxtecan	Enhertu, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	04260161043629	1082.2, Trastuzumab derukstekan	7501,70	8101,84	8587,94	8587,94	B.9.FM.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg/5 ml	1 fiol. po 5 ml	05902768001037	1082.0, Trastuzumabum	6412,50	6925,50	7341,03	2813,53	B.9.FM.	bezpłatny	0
Trastuzumabum emtansinum	Kadcyla, proszek do sporządzania	1 fiol. proszku	05902768001044	1082.1, Trastuzumab emtanzyna	5389,50	5820,66	6169,90	6169,90	B.9.FM.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Trastuzumabum emtansinum	koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. proszku	05902768001051	1082.1, Trastuzumab emtanzyna	8623,50	9313,38	9872,18	9871,84	B.9.FM.	bezpłatny	0
Tucatinibum	Tukysa, tabl. powł., 150 mg	84 szt.	05415062124734	1279.0, Tukatinib	17950,00	19386,00	20549,16	20549,16	B.9.FM.	bezpłatny	0
Tucatinibum	Tukysa, tabl. powł., 50 mg	88 szt.	05415062124741	1279.0, Tukatinib	6268,00	6769,44	7175,61	7175,61	B.9.FM.	bezpłatny	0

Tabela 40. Leki refundowane w leczeniu raka piersi w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05055565707531	1006.0, Capecitabinum	69,00	74,52	78,99	67,83	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05055565709153	1006.0, Capecitabinum	138,00	149,04	157,98	135,66	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05055565707548	1006.0, Capecitabinum	400,00	432,00	457,92	452,20	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabinum Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05902020241720	1006.0, Capecitabinum	55,00	59,40	62,96	62,96	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklikb)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Capecitabinum	Capecitabinum Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05902020241737	1006.0, Capecitabinum	368,00	397,44	421,29	421,29	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991011079	1006.0, Capecitabinum	59,25	63,99	67,83	67,83	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991011239	1006.0, Capecitabinum	394,98	426,58	452,17	452,17	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	16,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	16,35	C.6.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklikb)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	48,08	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	147,11	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	195,76	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	48,08	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	147,11	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	16,35	C.6.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklikb)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	195,76	C.6.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	126,00	136,08	144,24	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	12,60	13,61	14,43	6,64	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	63,00	68,04	72,12	33,20	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	6,64	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord,	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	33,20	C.11.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml										
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	38,16	41,21	43,69	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	76,32	82,43	87,37	87,36	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	19,08	20,61	21,84	21,84	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	8,74	C.13.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	1013.0, Docetaxelum	400,00	432,00	457,92	274,72	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	1013.0, Docetaxelum	200,00	216,00	228,96	137,36	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	1013.0, Docetaxelum	30,00	32,40	34,34	34,34	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	1013.0, Docetaxelum	120,00	129,60	137,38	137,36	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	1013.0, Docetaxelum	240,00	259,20	274,75	274,72	C.19.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	174,00	C.20.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklikb)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do infuzji, 2 mg/ml										
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	43,50	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	8,70	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	87,00	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	8,70	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomatum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomatum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	1014.3, Doxorubicinum liposomatum pegylatum	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	43,50	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomatum nonpegylatum	3005,38	3245,81	3440,56	3440,56	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	500,00	540,00	572,40	526,60	C.23.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	125,00	135,00	143,10	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	25,00	27,00	28,62	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	250,00	270,00	286,20	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	115,00	124,20	131,65	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	1015.0, Epirubicinum	230,00	248,40	263,30	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etoposidum	do infuzji, 20 mg/ml Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	1018.0, Fluorouracilum	13,49	14,57	15,44	13,18	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	1018.0, Fluorouracilum	5,60	6,05	6,59	6,59	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	1018.0, Fluorouracilum	56,00	60,48	64,11	64,11	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	1018.0, Fluorouracilum	11,20	12,10	12,82	12,82	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	1018.0, Fluorouracilum	6,90	7,45	7,99	6,59	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	C.26.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluorouracilum	do wstrzykiwań, 50 mg/ml Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	1018.0, Fluorouracilum	13,30	14,36	15,23	13,18	C.26.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant EVER Pharma, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml	05909991411022	1019.0, Fulvestrant	470,00	507,60	538,06	538,06	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant Stada, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991422189	1019.0, Fulvestrant	470,00	507,60	538,06	538,06	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant SUN, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991389765	1019.0, Fulvestrant	460,00	496,80	526,61	526,61	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant Vi-pharm, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strzyk. z zabezpieczeniem	05901812161888	1019.0, Fulvestrant	432,00	466,56	494,55	494,55	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant Accord, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991399221	1019.0, Fulvestrant	478,00	516,24	547,21	547,21	C.27.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	1020.0, Gemcitabinum	75,00	81,00	85,86	85,86	C.28.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gemcitabinum	do infuzji, 100 mg/ml Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	1020.0, Gemcitabinum	16,50	17,82	18,89	18,89	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	1020.0, Gemcitabinum	150,00	162,00	171,72	171,72	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	1020.0, Gemcitabinum	95,00	102,60	108,76	94,45	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	1020.0, Gemcitabinum	25,00	27,00	28,62	18,89	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	1020.0, Gemcitabinum	190,00	205,20	217,51	188,90	C.28.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do wstrzykiwań, 2 g										
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	350,00	378,00	400,68	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	1028.2, Methotrexatum inj.	262,50	283,50	300,51	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Paclitaxelum	46,70	50,44	53,46	53,46	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	1032.0, Paclitaxelum	62,00	66,96	70,98	70,98	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	1032.0, Paclitaxelum	23,00	24,84	26,33	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	1032.0, Paclitaxelum	123,50	133,38	141,38	141,38	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Paclitaxelum	100,00	108,00	114,48	68,69	C.47.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	103,04	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	1032.0, Paclitaxelum	30,00	32,40	34,34	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	1032.0, Paclitaxelum	300,00	324,00	343,44	206,07	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Paclitaxelum	60,00	64,80	68,69	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	154,55	C.47.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	240,00	259,20	274,75	274,75	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	67,50	72,90	77,27	77,27	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum albuminatum	Apexelsin, proszek do sporządzania dyspersji do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 100 mg	08721161238041	1032.1, Paclitaxelum albuminatum	646,42	698,13	740,03	740,03	<2>C.104.a.; C.104.b.	bezpłatny	0
Paclitaxelum albuminatum	Naveruclif, proszek do sporządzania dyspersji do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 100 mg	05055565791660	1032.1, Paclitaxelum albuminatum	646,42	698,13	740,03	740,03	<2>C.104.a.; C.104.b.	bezpłatny	0
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990775316	1036.0, Tamoxifenum	13,20	14,26	15,11	15,11	C.52.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	30,60	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	156,81	169,35	179,52	133,25	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	235,21	254,03	269,27	199,88	C.63.	bezpłatny	0

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	200,00	216,00	228,96	228,96	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	30,00	32,40	34,34	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	150,00	162,00	171,72	114,50	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbinum inj	20,00	21,60	22,90	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbinum inj	100,00	108,00	114,48	114,48	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	1042.2, Vinorelbinum p.o.	116,40	125,71	133,25	133,25	C.63.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,60	188,57	199,89	199,88	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	1042.2, Vinorelbinum p.o.	465,60	502,85	533,02	533,00	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine medac, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	04037353020092	1042.2, Vinorelbinum p.o.	116,40	125,71	133,25	133,25	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine medac, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	04037353020085	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,60	188,57	199,89	199,88	C.63.	bezpłatny	0

Tabela 41. Leki refundowane w leczeniu raka piersi w ramach refundacji aptecznej (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Aromek, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909991060718	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,79	44,05	46,70	56,82	56,82	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu	bezpłatny do limitu	0,00

IBRANCE®(palbocyklikb)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Clarzole, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909990799923	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,79	44,05	46,70	56,82	56,82	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	(możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
Letrozolum	Etruzil, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909990710201	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory	44,50	48,06	50,94	61,06	56,82	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii;	hormono zależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	4,24

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycznych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				enzymów - doustne inhibitory aromatazy						<2>Wczesny 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		
Letrozolum	Etruzil, tabl. powł., 2.5 mg	90 szt.	05909990710256	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	122,00	131,76	139,67	156,13	156,13	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonoza- leżny 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	bezpłatny do limitu	0,00

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Lametta, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909991061111	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,79	44,05	46,70	56,82	56,82	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonoza- leżny 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	bezpłatny do limitu	0,00
Letrozolum	Letrozole Auroritas/Letrozole Eugia, tabl. powł., 2.5 mg	120 szt.	05909991466138	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	162,80	175,82	186,38	204,57	204,57	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonoza- leżny i HER2- ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej	bezpłatny do limitu	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Letrozole Aurovitas/Letrozole Eugia, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909991466145	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,70	43,96	46,59	56,71	56,71	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
Letrozolum	Letrozole Bluefish, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909990794683	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,00	43,20	45,79	55,91	55,91	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonoza- leżny 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	bezpłatny do limitu	0,00

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Exemestanonum	Glandex, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990812202	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	58,00	62,64	66,40	76,52	56,82	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	19,70
Exemestanonum	Symex, tabl. drażowane, 25 mg	30 szt.	05909991335489	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów -	58,00	62,64	66,40	76,52	56,82	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	hormono zależny 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	bezpłatny do limitu	19,70

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				doustne inhibitory aromatazy							powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL		
Anastrozolum	Anastrozol Bluefish, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990802432	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	37,25	40,23	42,65	52,46	52,46	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	bezpłatny do limitu	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozololum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990082162	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	43,00	46,44	49,23	59,04	53,03	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonoza- leżny 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	bezpłatny do limitu	6,01
Anastrozololum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	30 szt.	05909991529468	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	34,14	36,87	39,09	49,21	49,21	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonoza- leżny i HER2- ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej	bezpłatny do limitu	0,00

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozolum	Anastrozole Eugia, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909991457808	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	34,15	36,88	39,10	48,91	48,91	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
Anastrozolum	Arimidex, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990756711	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	44,80	48,38	51,29	61,10	53,03	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonoza- leżny 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	bezpłatny do limitu	8,07

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycznych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozolum	Atrozol, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909991090029	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,79	44,05	46,70	56,51	53,03	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	3,13
Anastrozolum	Egistrozol, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990082148	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów -	44,00	47,52	50,37	60,18	53,03	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I	hormono zależny 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	bezpłatny do limitu	7,15

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				doustne inhibitory aromatazy						rzucie hormonoterapii	powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniających wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL		
Tamoxifenum	Tamoxifen Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990331017	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	9,10	9,83	10,42	15,65	15,65	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990775316	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	13,20	14,26	15,11	20,34	20,34	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	67,00	72,36	76,70	89,82	89,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne; amyloidozą; <2>zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na	ryczałt	3,20

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycznych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	67,00	72,36	76,70	89,82	89,82	Nowotwory złośliwe	leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; <3>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	bezpłatny do limitu	0,00
Megestrol acetat	Cachexan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909990614608	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do podawania doustnego - postacie płynne	113,00	122,04	129,36	144,99	139,27	Nowotwory złośliwe		ryczałt	10,91

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycznych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Megestrolu acetat	Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909990437627	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do podawania doustnego - postacie płynne	108,00	116,64	123,64	139,27	139,27	Nowotwory złośliwe		ryczałt	6,40
Megestrolu acetat	Megalia, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909991054519	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do podawania doustnego - postacie płynne	108,00	116,64	123,64	139,27	139,27	Nowotwory złośliwe		ryczałt	6,40
Megestrolu acetat	Megastril, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909990895977	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do podawania doustnego - postacie płynne	108,00	116,64	123,64	139,27	139,27	Nowotwory złośliwe		ryczałt	5,76
Methotrexat	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	05907626701852	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne	15,27	16,49	17,49	23,31	23,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego									
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	05907626701869	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	66,94	72,30	76,64	89,09	89,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05907626701920	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	89,25	96,39	102,18	116,29	116,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	05907626702040	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	133,88	144,59	153,26	169,71	169,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	05909990735242	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	178,51	192,79	204,36	222,54	222,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	05909990735273	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	223,13	240,98	255,44	274,90	274,90	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	05909990735303	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	267,76	289,18	306,54	327,29	327,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	05909990791286	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne	200,79	216,85	229,87	248,69	248,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,84

IBRANCE®(palbocycylib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego									
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990791347	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	267,72	289,14	306,48	327,23	327,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	05909990922741	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	334,50	361,26	382,94	405,61	405,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,40
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990791392	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	401,58	433,71	459,72	484,31	484,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	7,68

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	05909990922758	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	468,30	505,76	536,11	562,63	562,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,96
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990791477	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	535,44	578,28	612,98	641,42	641,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	05909990922765	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	602,10	650,27	689,29	719,66	719,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	11,52
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990791521	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne	669,30	722,84	766,22	798,06	798,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	12,80

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego									
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	05909990922772	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	735,90	794,77	842,45	875,69	875,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	14,08
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990928125	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	803,16	867,41	919,46	954,10	954,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	15,36
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990791323	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	81,44	87,96	93,24	107,35	107,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990791378	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	122,16	131,93	139,85	156,30	156,30	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990791453	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	162,88	175,91	186,46	204,64	204,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730881	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	16,73	18,07	19,15	24,97	23,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,86
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730911	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne	22,31	24,09	25,54	32,49	31,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,61

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego									
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	05055565730959	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	27,88	30,11	31,91	39,73	38,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,08
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730966	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	33,47	36,15	38,32	47,02	46,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,60
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	05055565731000	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	39,03	42,15	44,68	54,21	54,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731024	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	44,62	48,19	51,08	61,19	61,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	05055565731062	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	50,18	54,19	57,45	68,15	68,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731079	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	55,78	60,24	63,86	75,14	75,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731116	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne	66,93	72,28	76,63	89,08	89,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

IBRANCE®(palboccyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego									
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730898	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	66,93	72,28	76,63	89,08	89,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730928	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	89,24	96,38	102,16	116,27	116,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730973	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	133,86	144,57	153,24	169,69	169,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731031	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	178,48	192,76	204,33	222,51	222,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731086	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	223,10	240,95	255,41	274,87	274,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731123	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	267,72	289,14	306,48	327,23	327,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730904	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne	133,86	144,57	153,24	169,69	169,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

IBRANCE®(palbocycylib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego									
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730935	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	178,48	192,76	204,33	222,51	222,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730980	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	267,72	289,14	306,48	327,23	327,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731048	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	356,96	385,52	408,65	431,96	431,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,83

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731093	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	446,20	481,90	510,81	536,69	536,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,53
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731130	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	535,44	578,28	612,98	641,42	641,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346928	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	325,76	351,82	372,93	396,24	396,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,83
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346980	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne	407,20	439,78	466,16	492,04	492,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,53

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego									
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991347048	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	488,64	527,73	559,40	587,84	587,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	05909991252724	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	83,50	90,18	95,59	109,70	109,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	05909991252762	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	129,00	139,32	147,68	164,13	164,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	05909991252809	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	175,50	189,54	200,91	219,09	219,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	05909991252847	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	222,00	239,76	254,15	273,61	273,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	05909991252700	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	61,50	66,42	70,41	82,86	82,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Trexan Neo, tabl., 10 mg	100 szt.	06432100058607	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity	66,00	71,28	75,56	88,57	88,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	42,67

IBRANCE®(palbocycylib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				- metotreksat do stosowania doustnego									
Methotrexatum	Trexan Neo, tabl., 2.5 mg	100 szt.	05909991303570	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	17,10	18,47	19,58	25,75	22,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	14,28
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 10 mg	12 amp.-strz.	05995327187068	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	242,40	261,79	277,50	298,25	298,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	05995327187051	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	80,80	87,26	92,50	106,61	106,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań	12 amp.-strz.	05995327187099	120.2, Leki przeciwnowotworowe i	301,67	325,80	345,35	368,02	368,02	We wszystkich zarejestrowanych	choroby autoimmunizacyjne inne niż	ryczałt	6,40

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	w ampułkostrzykawce, 12.5 mg			immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego						wskazaniach na dzień wydania decyzji	określone w ChPL		
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 12.5 mg	4 amp.-strz.	05995327187082	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	101,00	109,08	115,62	130,90	130,90	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 15 mg	12 amp.-strz.	05995327187129	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	363,60	392,69	416,25	440,84	440,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	7,68
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	05995327187112	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do	121,20	130,90	138,75	155,20	155,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 17.5 mg	12 amp.-strz.	05995327187150	stosowania podskórnego 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	422,33	456,12	483,48	510,00	510,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,96
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 17.5 mg	4 amp.-strz.	05995327187143	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	141,40	152,71	161,87	179,41	179,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg	12 amp.-strz.	05995327187181	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	484,80	523,58	555,00	583,44	583,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-	4 amp.-strz.	05995327187174	120.2, Leki przeciwnowotworowe i	161,60	174,53	185,00	203,18	203,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	choroby autoimmunizacyjne inne niż	ryczałt	3,41

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	strzykawce, 20 mg			immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego						na dzień wydania decyzji	określone w ChPL		
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	12 amp.-strz.	05995327187242	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	606,00	654,48	693,75	725,59	725,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	12,80
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	05995327187235	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	202,00	218,16	231,25	250,71	250,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 30 mg	12 amp.-strz.	05995327187303	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do	724,00	781,92	828,84	863,48	863,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	15,36

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	05995327187297	stosowania podskórnego 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	242,40	261,79	277,50	298,25	298,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 7.5 mg	12 amp.-strz.	05995327187037	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	181,00	195,48	207,21	226,03	226,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,84
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	05995327187020	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	60,60	65,45	69,38	81,83	81,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 szt.	05909991256210	129.0, Leki przeciwnowotworowe i	431,00	465,48	493,41	519,30	518,76	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie poziomu u osób z rozpoznaniem	ryczałt	9,50

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę							zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu		
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	05909991256197	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	136,00	146,88	155,69	172,92	172,92	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	ryczałt	3,20
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335564	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	140,00	151,20	160,27	177,50	172,92	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty; <2>Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	7,78

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycznych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
										40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli			
Goserelinum	Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335595	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	419,50	453,06	480,24	506,13	506,13	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	8,96
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	05909990082315	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	186,55	201,47	213,56	230,79	172,92	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	ryczałt	61,07

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Goserelinum	Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	1 amp.-strz.	05909990783212	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	587,00	633,96	672,00	697,89	518,76	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	188,09

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

10.5 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 42. Aktualnie obowiązujący program lekowy *Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)*” (załącznik B.9.FM. do Obwieszczenia MZ 17/06/2025).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie przedoperacyjne lub pooperacyjne anty-HER2 oraz do 4 linii leczenia anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi substancjami: 1) trastuzumab; 2) pertuzumab; 3) trastuzumab emtanzyna; 4) tukatynib; 5) trastuzumab derukstekan. W leczeniu przedoperacyjnym stosowany jest: trastuzumab lub trastuzumab z pertuzumabem. W leczeniu uzupełniającym stosowany jest: trastuzumab oraz trastuzumab emtanzyna. W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem trastuzumabu emtanzyny. W leczeniu anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.1.1.-2.1.6.: 1) pertuzumab łącznie z trastuzumabem i docetakselem w pierwszej linii leczenia, a jeśli wcześniej była stosowana terapia przedoperacyjna trastuzumabem +/- pertuzumabem lub uzupełniająca trastuzumabem, czas od jej	1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu). Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420mg (kolejne cykle leczenia). Każdy cykl leczenia obejmuje 21 dni niezależnie od rytmu stosowania trastuzumabu. Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego	1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi 1.1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) potwierdzające nadekspresję receptora HER2 i ocena stopnia ekspresji receptorów ER i PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność ALAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej, i) scyntygrafia kości (w zależności od oceny klinicznej), j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie TK lub MR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem, k) EKG, l) badanie ECHO,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
zakończenia do nawrotu musi wynosić powyżej 12 miesięcy; 2) trastuzumab łącznie z chemioterapią, hormonoterapią lub samodzielnie w pierwszej linii leczenia chorych, które nie otrzymywały trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym lub uzupełniającym; trastuzumab może być także stosowany w drugiej lub kolejnych liniach leczenia paliatywnego, jeśli chora wcześniej nie otrzymywała terapii anti-HER2; 3) trastuzumab emtanzyna w drugiej lub trzeciej linii leczenia, a w pierwszej tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy lub nawrót wystąpił w jej trakcie; 4) tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w trzeciej lub czwartej linii leczenia, a w drugiej tylko w przypadku, gdy w pierwszej linii stosowano trastuzumab +/- pertuzumab albo trastuzumab emtanzyna oraz występują przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej co najmniej jednej linii paliatywnej terapii anti-HER2; 5) trastuzumab derukstekan w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii leczenia stosowanej z powodu nieoperacyjnego lub zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi po zastosowaniu co najmniej jednej linii terapii anti-HER2. W programie finansuje się leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi z niską ekspresją HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-) niezależnie od statusu receptorów hormonalnych substancją:	zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. W programie lekowym trastuzumab podaje się: 1) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami; 2) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitaksem lub docetaksem; 3) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny; 4) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem paklitakselu w monoterapii; 5) w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej; 6) w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej. Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa: a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie (w tym w schemacie określonym w pkt 4), - albo b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym.	m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i ze wskazań klinicznych. 1.1.2. Monitorowanie leczenia 1) badania wykonywane nie rzadziej niż: a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii i trastuzumabu emtanzyny, b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii: – morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu), stężenie kreatyniny, – aktywność ALAT, – aktywność AspAT, – stężenie bilirubiny; 2) badania wykonywane co 3 miesiące: a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem); Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie. 3) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) trastuzumab derukstekan u chorych, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe w przerzutowym raku piersi (przynajmniej jedna linia leczenia) lub u trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowałyby wystąpienie działań niepożądanych lub progresję choroby. Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią to: a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, albo b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. W programie finansuje się leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią HR+, HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie zgodnie z pkt 5) kryteriów włączenia. W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-ujemnego raka piersi substancjami: 1) palbocyklibem; 2) rybocyklibem; 3) abemacyklibem; 4) alpelisybem; 5) talazoparybem; 6) olaparybem. W leczeniu uzupełniającym luminalnego HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi stosowany jest: 1) olaparyb w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z germinalnymi mutacjami BRCA1/2, u których	W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie w leczeniu. Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią to: a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, albo b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu. Po zabiegu operacyjnym stosuje się leczenie uzupełniające trastuzumabem łącznie leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe i całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań trastuzumabu (stosowanego co 3 tygodnie). Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem emtanzyną wyłącznie w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi): a) obejmuje maksymalnie 14 podań,	a) EKG, b) ECHO. 1.2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi 1.2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej); b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność ALAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym. h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów odległych i) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR w celu wykluczenia przerzutów odległych j) scyntygrafia kości (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej) w celu wykluczenia przerzutów odległych k) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. W leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub nie możliwe do zastosowania) raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.2.1.-2.2.4.: 5) inhibitory CDK4/6 (abemacyklil albo palbocyklil albo rybocyklil) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w pierwszej lub drugiej linii leczenia; 6) inhibitory CDK4/6 (abemacyklil albo rybocyklil) w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej linii leczenia oraz (abemacyklil albo palbocyklil albo rybocyklil) w drugiej linii leczenia; 7) alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej lub drugiej linii leczenia - po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy; 8) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w drugiej lub trzeciej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w leczeniu paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej z udziałem antracykliny i taksonu i 1 linii chemioterapii paliatywnej). W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów PARP. W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie	albo b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby, albo c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. Pacjenci, u których wcześniejsze zakończenie leczenia trastuzumabem emtanzyną spowodowane jest wystąpieniem objawów niepożądanych niezwiązanych – w opinii lekarza - z samym trastuzumabem, mogą zostać włączeni do programu leczenia adjuwantowego raka piersi schematem zawierającym trastuzumab i ukończyć terapię anty-HER2 zawierającą nie więcej niż 18 podań (łącznie z liczbą podań w leczeniu przedoperacyjnym i liczbą podań trastuzumab emtanzyny). 1.2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi Zalecana maksymalna dawka dobową abemacyklilu: 300 mg/dobę (2 x 150 mg) codziennie (1 cykl trwa 28 dni). Rozpoczęcie terapii abemacyklilem powinno mieć miejsce nie później niż 3 miesiące od rozpoczęcia hormonoterapii uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym). Dawka dobową inhibitorów aromatazy lub antagoisty estrogenów stosowanych w skojarzeniu z abemacyklilem: a) letrozol: 2,5mg/dobę b) anastrozol: 1 mg/dobę c) eksemestan: 25 mg/dobę d) tamoksifen: 20 mg/dobę	1.2.2. Monitorowanie leczenia 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem; b) stężenie kreatyniny; c) aktywność ALAT; d) aktywności AspAT; e) stężenie bilirubiny. Badania wykonuje się: – co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku kolejnych 2 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. 2) badania obrazowe: a) mammografia, w razie potrzeby uzupełniona o USG piersi lub MR. Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 12 miesięcy. 1.3. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach BRCA 1.3.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) potwierdzenie obecności mutacji germinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) potwierdzenie braku ekspresji receptora HER2 i określenie stanu steroidowych receptorów hormonalnych, c) morfologia krwi z rozmazem, d) stężenie kreatyniny, e) stężenie bilirubiny,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) potrójnie ujemnego raka piersi substancjami: 1) pembrolizumabem; 2) talazoparybem; 3) olaparybem; 4) sacytuzumabem gowitekan. Ponadto, w programie finansuje się leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu.	U chorych z zachowaną czynnością jajników w okresie przed- i około menopauzalnym należy rozważyć stosowanie jednocześnie gosereliny. W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z inhibitorem CDK 4/6 podawanie cyklobu może być czasowo wstrzymane, a hormonoterapia może być kontynuowana. Maksymalne opóźnienie w podaniu kolejnej dawki inhibitora nie może przekraczać 28 dni. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	f) aktywność ALAT, g) aktywność AspAT, h) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), i) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), k) inne badania w razie wskazań klinicznych.
W leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii (jeden schemat paliatywnej chemioterapii stosowany poza programem lekowym stanowi także linię leczenia) określonymi w punktach 2.3.1.-2.3.3.: 1) pembrolizumab w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 w skojarzeniu z paklitaksellem albo z gemcytabiną i karboplatiną (pierwsza linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego nieoperacyjnego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii z założeniem radykalnym zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy. Zastosowanie terapii nie jest możliwe po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii pembrolizumabem w leczeniu okołooperacyjnym; 2) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia przerzutowego lub	1.2.1. Czas leczenia: Leczenie trwa maksymalnie 24 miesiące (1 cykl leczenia trwa 4 tygodnie) lub do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności albo do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. 1.3. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie). Należy rozpocząć nie później niż w ciągu 12 tygodni od zakończenia ostatniej terapii przeciwnowotworowej. Możliwe jest jednocześnie stosowanie olaparybu z hormonoterapią. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego	1.3.2. Monitorowanie leczenia a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia w surowicy: – kreatyniny, – bilirubiny, – oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, ALAT), c) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia olaparybem. 1.4. Leczenie okołooperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi 1.4.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji germinacyjnych w genach BRCA 1/2, gdy leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania pacjenci musieli otrzymać wcześniej chemioterapię zawierającą taksoid lub antracyklinę w leczeniu okołooperacyjnym lub paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie nie więcej niż 2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołooperacyjnej i 1 linii chemioterapii paliatywnej); 3) sacytuzumab gowitekan w monoterapii w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego potrójnie ujemnego raka piersi; wymagane są wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołooperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna linia systemowego leczenia paliatywnego). Ponadto, w programie finansuje się leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. W programie lekowym istnieje jednorazowa możliwość zastosowania immunoterapii. 1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje: 1.1.1. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo	zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. 1.3.1. Czas leczenia Leczenie trwa łącznie 13 cykli (cykl trwa 28 dni) lub do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności albo do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. 1.4. Leczenie okołooperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi Dawka pembrolizumabu w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej 200 mg co 3 tygodnie lub po 400 mg co 6 tygodni. Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z chemioterapią: a) obejmuje 8 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni, albo b) trwa do momentu stwierdzenia progresji choroby wykluczającej radykalne leczenie chirurgiczne, albo c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4. Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym):	(możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność AlAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) poziom TSH i fT4, h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni), i) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni, j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej); k) EKG, l) konsultacja kardiologiczna – jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG, m) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne), n) mammografia, o) USG piersi z oceną dołów pachowych, p) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. 1.4.2. Monitorowanie leczenia 1) badania laboratoryjne:

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1.1.2. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią albo 1.1.3. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo 1.1.4. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem emtanzyną.	a) obejmuje 9 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni, albo b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby, albo c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.	a) morfologia krwi z rozmazem, b) stężenie kreatyniny, c) aktywność ALAT, d) aktywności AspAT, e) stężenie bilirubiny, f) oznaczenie poziomu TSH i fT4 dotyczy jedynie leczenia pembrolizumabem, g) oznaczenie glikemii na czczo.
<u>Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi:</u> 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi; 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) stopień zaawansowania: a) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi trastuzumabem: – nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 10 mm lub obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych, lub – nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, albo b) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią:	Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 1.4.1. Czas leczenia Leczenie przedoperacyjne obejmuje maksymalnie 8 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 4 podania co 6 tygodni w odpowiednich dawkach wraz ze stosowaniem chemioterapii. Leczenie pooperacyjne obejmuje nie więcej niż 9 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 5 podań co 6 tygodni w odpowiednich dawkach. W leczeniu pooperacyjnym, jeżeli istnieją wskazania kliniczne dopuszczalne jest także prowadzenie radioterapii. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. 2. Leczenie przerzutowego raka piersi 2.1. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego	Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 3 tygodnie lub przed każdym cyklem chemioterapii w przypadku pembrolizumabu w leczeniu przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-e, – nie rzadziej niż co 3 miesiące w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowym) pembrolizumabem – punkty f-g, – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-g; 2) badania obrazowe (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): a) ECHO serca, b) USG piersi z dołami pachowymi (tylko podczas leczenia przedoperacyjnego). Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące jedynie podczas leczenia przedoperacyjnego (częściej, gdy są wskazania kliniczne).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
– nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 20 mm i jest obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub nie ma ekspresji receptorów ER i PgR, - lub – nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, albo	Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu).	W celu monitorowania terapii i oceny odpowiedzi na leczenie, w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, możliwe jest zamienne wykonanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego piersi). Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.
c) w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem:	W terapii przerzutowego raka piersi trastuzumab podaje się:	2. Leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi
– wyjściowo średnica guza powyżej 5mm lub cecha cN1, jeżeli chore otrzymały systemowe leczenie przedoperacyjne (w tym zawierające trastuzumab lub pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią), - lub – średnica komponentu inwazyjnego guza piersi powyżej 5mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego, albo	a) w skojarzeniu z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy, lub b) w monoterapii, lub c) w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem. Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420mg (kolejne cykle leczenia). Dawka docetakselu: 75-100mg/m ² (w każdym cyklu).	2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji
d) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub piersi po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem;	W terapii łączonej z pertuzumabem i trastuzumabem należy podać 6 cykli docetakselu, wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację. Możliwe jest także zmniejszenie dawki docetakselu, jeśli jest wskazane klinicznie.	a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) badanie mutacji germlinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej) – tylko w przypadku talazoparybu albo olaparybu, c) potwierdzona mutacja genu PIK3CA z wykorzystaniem zwalidowanego testu- tylko w przypadku alpelisybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), d) potwierdzenie ekspresji PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczonej zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu, e) morfologia krwi z rozmazem, f) stężenie kreatyniny, g) aktywność ALAT, h) aktywność AspAT, i) stężenie bilirubiny,
albo		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
e) wyłącznie w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem emtanzyną: – pierwotny stopień zaawansowania I-III, oraz – zakończona przedoperacyjna chemioterapia zawierająca taksoid i przedoperacyjna terapia anty-HER2, – potwierdzenie patomorfologiczne obecności choroby resztkowej w piersi lub węzłach chłonnych pachy; 4) przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii, lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające). Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3) lit. d) 5) wartość LVEF co najmniej 50%; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;	Jeżeli leczenie docetaksem zostanie przerwane z powodu toksyczności, leczenie pertuzumabem i trastuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań istotnym znaczeniu klinicznym. Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Maksymalna dobową dawkę tukatynibu: 600 mg / dobę (codziennie). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 600 mg (w każdym cyklu). Każdy cykl leczenia trastuzumabu w skojarzeniu z tukatynibem obejmuje 21 dni. Maksymalna dobową dawkę kapecytabiny w skojarzeniu z tukatynibem: 2000 mg/m² powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1- 14 w cyklach 21- dniowych. Dawka trastuzumabu derukstekanu: 5,4 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego	j) poziom TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem, k) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku leczenia alpelisybem oraz pembrolizumabem, l) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu, m) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym – tylko w przypadku leczenia inhibitorami CDK4/6 i alpelisybem, n) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, o) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni, (w zależności od sytuacji klinicznej)- wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, p) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), q) EKG, r) ECHO serca – tylko w przypadku leczenia anty-HER2, s) konsultacja kardiologiczna - jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG lub ECHO (jedynie w przypadku stosowania leków anty-HER2). t) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod- WHO lub ECOG; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowo- tworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać roko- wanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, HER2-do- datniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wyma- gający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach in- nego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili roz- poczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu le- kowego. 1.2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 1.2.1. Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi abe- macyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią dorosłych pa- cjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego eks- presji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czyn- nika wzrostu, z przerzutami do węzłów chłonnych z wyso- kim ryzykiem nawrotu. <u>Kryteria kwalifikacji wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujem- nego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi;	zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 2.1.2. Czas leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. 2.1. Leczenie przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2 Dawka trastuzumabu derukstekanu: 5,4 mg/kg m.c. (co 3 ty- godnie). Możliwość redukcji dawki zgodnie z aktualną ChPL. 2.2.1. Czas leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. 2.2. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego Zalecana maksymalna dawka dobową palbocyklibu: 125 mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową rybocyklibu: 600mg/ dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową abemacyklibu: 300 mg/dobę (codziennie, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dobową dawka alpelisybu: 300 mg / dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dobową dawka talazoparybu: 1 mg / dobę (codziennie).	Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kry- teriów RECIST. 2.2. Monitorowanie leczenia 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem, b) stężenie kreatyniny, c) aktywność ALAT, d) aktywności AspAT, e) stężenie bilirubiny, f) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku alpelisybu i pembrolizumabu, g) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c - tylko w przypadku alpelisybu, h) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem mie- siączki indukowanym chemioterapią lub stosowa- niem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhi- bitorami CDK 4/6, i) EKG (tylko w przypadku rybocyklibu w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), a potem w zależności od wskazań klinicznych), j) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – tylko w przypadku le- czenia pembrolizumabem. Badania wykonuje się: – przed każdym kolejnym cyklem leczenia (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące - w czasie wyłącznego stosowa- nia pertuzumabu i trastuzumabu, trastuzumabu

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;	Zalecana maksymalna dobową dawkę olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie).	w monoterapii lub trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy,
4) udokumentowany brak nadmiernej ekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));	Dawka fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub alpelisybem: 500mg/dobę (podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na miesiąc). Dawka dobową inhibitorów aromatazy stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6:	– przed każdym cyklem leczenia – w przypadku leczenia trastuzumabem emtanzyną oraz trastuzumabem derukstekanem,
5) obecność następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie:	a) letrozol: 2,5mg/dobę, b) anastrozol: 1 mg/dobę, c) eksemestan: 25 mg/dobę.	– dodatkowo morfologia przed każdym podaniem paklitakselu – w przypadku leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z paklitaksemem,
– ≥ 4 zajęte przerzutami pachowe węzły chłonne, albo		– co 4 tygodnie (cykl 28 dniowy) przez pierwsze 4 cykle i następnie w zależności od wskazań klinicznych, ale nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6,
– 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów:	W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z inhibitorem CDK 4/6 podawanie cykliczne może być czasowo wstrzymane, a hormonoterapia może być kontynuowana. Maksymalne opóźnienie w podaniu kolejnej dawki inhibitora nie może przekraczać 28 dni.	– badania oznaczone w ppkt a)-f) co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych miesięcy leczenia, badanie oznaczone w ppkt g) co miesiąc w trakcie 2 pierwszych miesięcy, a następnie badania oznaczone w ppkt a)-g) wykonywane co 3 miesiące - w przypadku leczenia alpelisybem,
a) wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm (w przypadku chorych po przebytym leczeniu neoadiuwantowym- wielkość oceniona w badaniach obrazowych),		– morfologia co miesiąc lub w przypadku wskazań klinicznych, pozostałe badania nie rzadziej niż co 3 miesiące- w przypadku leczenia talazoparybem oraz olaparybem,
b) stopień złośliwości histologicznej G3;		– przed każdym podaniem leczenia – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekan,
6) przebyte leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na:	Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	– podczas stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną badania wykonuje przed każdym cyklem leczenia
a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii,		– przed każdym cyklem leczenia w przypadku stosowania pembrolizumabu – punkty a-e,
lub		– nie rzadziej niż raz na 6 tygodni w przypadku w leczenia przerzutowego raka piersi pembrolizumabem – punkt f oraz j;
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);	2.2.2. Czas leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.	
7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod- WHO lub ECOG;	2.3. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi Zalecana maksymalna dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym.	
8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 10) brak przeciwwskazań do stosowania abemacyklibu; 11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 12) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	Zalecana maksymalna dobową dawką talazoparybu: 1 mg / dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dawka sacytuzumabu gowitekanu: 10 mg/kg mc. (podawana w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	2) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki) – nie dotyczy inhibitorów CDK4/6, alpelisybu, talazoparybu, olaparybu, sacytuzumabu gowitekanu oraz pembrolizumabu: a) EKG, b) ECHO, c) konsultacja kardiologiczna – w zależności od wskazań klinicznych, d) TK klatki piersiowej – w zależności od wskazań klinicznych lub podejrzenia śródmiąższowego zapalenia płuc; 3) badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące (u chorych z dobrą kontrolą choroby po 2 latach stosowania leczenia – nie rzadziej niż co 3-6 miesięcy – wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): a) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), b) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie), d) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu, e) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

1.3. Leczenie wczesnego HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:

1.3.1. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi olaparybem w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną pacjentów z germinalnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.

Kryteria kwalifikacji wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi bez przerzutów odległych (tj. cecha M0 w klasyfikacji TNM); 3) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 4) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej); 5) zakończone miejscowe leczenie chirurgiczne piersi lub węzłów pachowych (chorzy po zabiegach chirurgicznych muszą ukończyć radioterapię adjuwantową o ile jest wskazana); 6) ukończenie chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej; a) rak piersi potrójnie ujemny: - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu i chemioterapii adjuwantowej - pierwotny guz piersi o dowolnej średnicy i patomorfologicznie potwierdzona obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha $\geq$pN1) lub inwazyjny guz pierwotny o średnicy przynajmniej 2 cm (cecha $\geq$pT2), - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową- nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR), lub b) rak piersi z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych: - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu lub hormonoterapii przedoperacyjnej- obecność choroby przerzutowej w węzłach chłonnych,		i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, f) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu). W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według aktualnych kryteriów RECIST w zależności od sytuacji klinicznej. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD), c) progresję choroby (PD), d) czas do progresji (PFS). 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR),

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
- w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową- nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR), 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 8) brak przeciwwskazań do stosowania olaparybu; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 10) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 12) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.		stabilizacja (SD), progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, wczesnego HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		
1.4. Leczenie okołooperacyjne potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1.4.1. leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neo-adjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu. <u>Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, potrójnie ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony i dotychczas nieleczony potrójnie ujemny rak piersi; 3) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych (<1%); 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 5) kliniczny stopień zaawansowania T1-4 i N1-N2 lub T2-T4 i N0 6) wartość LVEF co najmniej 50%; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG; 10) brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii; 11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;

12) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, tarczycy i bielactwa;

13) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia okołoope-racyjnego potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie le-kowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wy-jątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warun-kiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwali-fikacji do programu lekowego.

2. Leczenie przerzutowego raka piersi

2.1. Leczenie przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje:

2.1.1. leczenie przerzutowego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (I linia lecze-nia przerzutowego raka piersi)

albo

2.1.2. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem (I lub kolejnej linie leczenia przerzutowego raka piersi)

albo

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2.1.3. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem em-tanzyńą (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi) albo 2.1.4. leczenie przerzutowego raka piersi tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi) albo 2.1.5. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem derukstekanem (II lub III lub IV linia leczenia anty-HER2 przerzutowego raka piersi).		
<u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego:</u>		
1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi: a) uogólniony (IV stopień zaawansowania), - lub b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 4) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubrod-ECO; lub ECOG; 5) wartość LVEF co najmniej 50%; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;

- 7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 8) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

2.2. Leczenie przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2 obejmuje w programie:

2.2.1 leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem de-rukstekanem w monoterapii po uprzednim leczeniu systemowym

Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi:
 - a) uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub
 - b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) udokumentowana niska ekspresją receptora HER2 (IHC /1+/ lub IHC /2+/ i ISH -/- niezależnie od statusu receptorów hormonalnych; 4) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 5) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 6) wartość LVEF co najmniej 50%; 7) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.		
Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		
Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2 kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		
2.3. Leczenie przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje:		
2.3.1. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
albo 2.3.2. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem (I linia zaawansowanego raka piersi-tylko w przypadku abemacyklibu lub rybocyklibu lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 2.3.3. leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji PIK3CA alpelisbem w skojarzeniu z fulwestrantem (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 2.3.4. leczenie przerzutowego raka piersi w monoterapii inhibitorami PARP (talazoparybem albo olaparybem) chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2 (II lub III linia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi). W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6.		
<u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) - lub b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 5) udokumentowana obecność mutacji genu PIK3CA – tylko w przypadku alpelisybu; 6) udokumentowana obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 8) stan: a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): – stan po obustronnym usunięciu jajników, – brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), – brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH, b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego (w takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6;		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
9) kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): a) stan po obustronnym usunięciu jajników, b) brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), c) brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH, lub mężczyźni. Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania alpelisybu; 10) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 12) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z inhibitorem aromatazy: brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii u chorych w sytuacji – udokumentowanego wcześniej rzeczywistego zagrożenia niewydolności narządów miękkich w następstwie masowych przerzutów). Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające: a) inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy, - albo b) leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
inhibitorów CDK4/6; 13) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem: a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi – dotyczy jedynie rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem, lub b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy, lub c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu. Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6; 14) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 15) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia; 16) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 17) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

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

2.4. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:

2.4.1. leczenie przerzutowego lub miejscowo nieoperacyjnego, nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitaksellem albo z gemcytabiną i karboplatiną (I linia leczenia TNBC)

albo

2.4.2. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii talazoparybem albo olaparybem chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2 (I lub II lub III linia leczenia TNBC)

albo

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2.4.3. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii sacytuzumabem gowitekanem (II lub III lub IV linia leczenia TNBC). <u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania), lub b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 3) histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi; 4) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; 5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 6) udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 7) udokumentowana potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczona zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu; 8) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- 9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod-
WHO lub ECOG;
- 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 11) nieobecność masywnych przerzutów do narządów
trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie ży-
cia;
- 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych
stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób
współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie
do leczenia;
- 13) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym
układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w
ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcze-
śniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioter-
pia); adekwatna wydolność narządowa określona na
podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożli-
wiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne roz-
poczęcie terapii;
- 14) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowo-
tworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać roko-
wanie związane ze współistniejącym nowotworem.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzu-
towego, potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są rów-
nież pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli le-
czeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie le-
kowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wy-
jątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warun-
kiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kuali-
fikacji do programu lekowego.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;
- 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- 3) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;
- 4) obniżenie sprawności:
 - a) do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego lub HER2-ujemnego lub potrójnie ujemnego raka piersi,
 - b) do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego lub HER2-low raka piersi;
- 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 7) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku;
- 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekunów prawnych.	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	

10.6 Wnioskowany program lekowy

Tabela 43. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie przedoperacyjne lub pooperacyjne anty-HER2 oraz do 4 linii leczenia anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi substancjami: 1) trastuzumab; 2) pertuzumab; 3) trastuzumab emtanzyna; 4) tukatynib; 5) trastuzumab derukstekan. W leczeniu przedoperacyjnym stosowany jest: trastuzumab lub trastuzumab z pertuzumabem. W leczeniu uzupełniającym stosowany jest: trastuzumab oraz trastuzumab emtanzyna. W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem trastuzumabu emtanzyny. W leczeniu anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.1.1.-2.1.6.: 1) pertuzumab łącznie z trastuzumabem i docetakselem w pierwszej linii leczenia, a jeśli wcześniej była stosowana terapia przedoperacyjna trastuzumabem +/- pertuzumabem lub uzupełniająca trastuzumabem, czas od jej	1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu). Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420mg (kolejne cykle leczenia). Każdy cykl leczenia obejmuje 21 dni niezależnie od rytmu stosowania trastuzumabu. Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego	1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi 1.1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) potwierdzające nadekspresję receptora HER2 i ocena stopnia ekspresji receptorów ER i PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność ALAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej, i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej), j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie TK lub MR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem, k) EKG, l) badanie ECHO,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
zakończenia do nawrotu musi wynosić powyżej 12 miesięcy; 2) trastuzumab łącznie z chemioterapią, hormonoterapią lub samodzielnie w pierwszej linii leczenia chorych, które nie otrzymywały trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym lub uzupełniającym; trastuzumab może być także stosowany w drugiej lub kolejnych liniach leczenia paliatywnego, jeśli chora wcześniej nie otrzymywała terapii anti-HER2; 3) trastuzumab emtanzyna w drugiej lub trzeciej linii leczenia, a w pierwszej tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy lub nawrót wystąpił w jej trakcie; 4) tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w trzeciej lub czwartej linii leczenia, a w drugiej tylko w przypadku, gdy w pierwszej linii stosowano trastuzumab +/- pertuzumab albo trastuzumab emtanzyna oraz występują przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej co najmniej jednej linii paliatywnej terapii anti-HER2; 5) trastuzumab derukstekan w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii leczenia stosowanej z powodu nieoperacyjnego lub zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi po zastosowaniu co najmniej jednej linii terapii anti-HER2. W programie finansuje się leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi z niską ekspresją HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-) niezależnie od statusu receptorów hormonalnych substancją:	zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. W programie lekowym trastuzumab podaje się: 1) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami; 2) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitaksellem lub docetakselem; 3) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny; 4) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem paklitakselu w monoterapii; 5) w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej; 6) w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej. Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa: a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie (w tym w schemacie określonym w pkt 4), - albo b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym.	m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i ze wskazań klinicznych. 1.1.2. Monitorowanie leczenia 1) badania wykonywane nie rzadziej niż: a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii i trastuzumabu emtanzyny, b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii: – morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksellem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu), - stężenie kreatyniny, – aktywność ALAT, – aktywność AspAT, – stężenie bilirubiny; 2) badania wykonywane co 3 miesiące: a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem); Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie. 3) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) trastuzumab derukstekan u chorych, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe w przerzutowym raku piersi (przynajmniej jedna linia leczenia) lub u trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowałyby wystąpienie działań niepożądanych lub progresję choroby. Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią to: a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, albo b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. W programie finansuje się leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią HR+, HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie zgodnie z pkt 5) kryteriów włączenia. W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-ujemnego raka piersi substancjami: 1) palbocyklibem; 2) rybocyklibem; 3) abemacyklibem; 4) alpelisybem; 5) talazoparybem; 6) olaparybem. W leczeniu uzupełniającym luminalnego HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi stosowany jest: 2) olaparyb w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z germinálnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego	W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie w leczeniu. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowałyby wystąpienie działań niepożądanych lub progresję choroby. Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią to: a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, albo b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu. Po zabiegu operacyjnym stosuje się leczenie uzupełniające trastuzumabem łącznie z leczeniem neoadjuwantowym i adjuwantowym i całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań trastuzumabu (stosowanego co 3 tygodnie). Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem emtanzyną wyłącznie w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi): a) obejmuje maksymalnie 14 podań,	a) EKG, b) ECHO. 1.2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi 1.2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej); b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność ALAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym. h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów odległych i) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR w celu wykluczenia przerzutów odległych j) scyntygrafia kości (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej) w celu wykluczenia przerzutów odległych k) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. W leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.2.1.-2.2.4.: 1) inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w pierwszej lub drugiej linii leczenia; 2) inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestranem w pierwszej lub w drugiej linii leczenia; 3) alpelisyb w skojarzeniu z fulwestranem w pierwszej lub drugiej linii leczenia - po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy; 4) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w drugiej lub trzeciej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji germlinalnych w genach BRCA1/2, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w leczeniu paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej z udziałem antracykliny i taksoidu i 1 linii chemioterapii paliatywnej). W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów PARP. W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) potrójnie ujemnego raka piersi substancjami:	albo b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby, albo c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. Pacjenci, u których wcześniejsze zakończenie leczenia trastuzumabem emtanzyną spowodowane jest wystąpieniem objawów niepożądanych niezwiązanych – w opinii lekarza- z samym trastuzumabem, mogą zostać włączeni do programu leczenia adjuwantowego raka piersi schematem zawierającym trastuzumab i ukończyć terapię anty-HER2 zawierającą nie więcej niż 18 podań (łącznie z liczbą podań w leczeniu przedoperacyjnym i liczbą podań trastuzumab emtanzyny). 1.2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi Zalecana maksymalna dawka dobową abemacyklibu: 300 mg/dobę (2 x 150 mg) codziennie (1 cykl trwa 28 dni). Rozpoczęcie terapii abemacyklibem powinno mieć miejsce nie później niż 3 miesiące od rozpoczęcia hormonoterapii uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym). Dawka dobową inhibitorów aromatazy lub antagoisty estrogeny stosowanych w skojarzeniu z abemacyklibem: a) letrozol: 2,5mg/dobę b) anastrozol: 1 mg/dobę c) eksemestan: 25 mg/dobę d) tamoksyfen: 20 mg/dobę	1.2.2. Monitorowanie leczenia 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem; b) stężenie kreatyniny; c) aktywność ALAT; d) aktywności AspAT; e) stężenie bilirubiny. Badania wykonuje się: – co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku kolejnych 2 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. 2) badania obrazowe: a) mammografia, w razie potrzeby uzupełniona o USG piersi lub MR. Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 12 miesięcy. 1.3. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach BRCA 1.3.1. Wykaz badań przy kwalifikacji l) potwierdzenie obecności mutacji germlinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), m) potwierdzenie braku ekspresji receptora HER2 i określenie stanu steroidowych receptorów hormonalnych, n) morfologia krwi z rozmazem, o) stężenie kreatyniny, p) stężenie bilirubiny,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) pembrolizumabem; 2) talazoparybem; 3) olaparybem; 4) sacytuzumabem gowitekan.	U chorych z zachowaną czynnością jajników w okresie przed- i około menopauzalnym należy rozważyć stosowanie jednocześnie gosereliny. W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z inhibitorem CDK 4/6 podawanie cyklobu może być czasowo wstrzymane, a hormonoterapia może być kontynuowana. Maksymalne opóźnienie w podaniu kolejnej dawki inhibitora nie może przekraczać 28 dni. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	q) aktywność ALAT, r) aktywność AspAT, s) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), t) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), u) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), v) inne badania w razie wskazań klinicznych.
Ponadto, w programie finansuje się leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. W leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii (jeden schemat paliatywnej chemioterapii stosowany poza programem lekowym stanowią także linię leczenia) określonymi w punktach 2.3.1.-2.3.3.:	1.2.1. Czas leczenia: Leczenie trwa maksymalnie 24 miesiące (1 cykl leczenia trwa 4 tygodnie) lub do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności albo do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.	1.3.2. Monitorowanie leczenia a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia w surowicy: – kreatyniny, – bilirubiny, – oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, ALAT), c) inne badania w razie wskazań klinicznych.
1) pembrolizumab w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatiną (pierwsza linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego nieoperacyjnego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii z założeniem radykalnym zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy. Zastosowanie terapii nie jest możliwe po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii pembrolizumabem w leczeniu okołooperacyjnym;	1.3. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie). Należy rozpocząć nie później niż w ciągu 12 tygodni od zakończenia ostatniej terapii przeciwnowotworowej.	Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia olaparybem.
2) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji germinalnych w genach	Możliwe jest jednoczesne stosowanie olaparybu z hormonoterapią. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego	1.4. Leczenie okołooperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi 1.4.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
BRCA 1/2, gdy leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania pacjenci musieli otrzymać wcześniej chemioterapię zawierającą taksoid lub antracyklinę w leczeniu okołooperacyjnym lub paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie nie więcej niż 2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołooperacyjnej i 1 linii chemioterapii paliatywnej); 3) sacytuzumab gowitekan w monoterapii w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego potrójnie ujemnego raka piersi; wymagane są wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołooperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna linia systemowego leczenia paliatywnego). Ponadto, w programie finansuje się leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. W programie lekowym istnieje jednorazowa możliwość zastosowania immunoterapii. 4. Leczenie wczesnego raka piersi 4.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje: 4.1.1. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo 4.1.2. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią	zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. 1.3.1. Czas leczenia Leczenie trwa łącznie 13 cykli (cykl trwa 28 dni) lub do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności albo do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. 1.4. Leczenie okołooperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi Dawka pembrolizumabu w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej 200 mg co 3 tygodnie lub po 400 mg co 6 tygodni. Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z chemioterapią: a) obejmuje 8 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni, albo b) trwa do momentu stwierdzenia progresji choroby wykluczającej radykalne leczenie chirurgiczne, albo c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4. Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym):	(możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność AlAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) poziom TSH i fT4, h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni), i) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni, j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej); k) EKG, l) konsultacja kardiologiczna – jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG, m) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne), n) mammografia, o) USG piersi z oceną dołów pachowych, p) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. 1.4.2. Monitorowanie leczenia 1) badania laboratoryjne:

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
albo 4.1.3. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią	d) obejmuje 9 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni,	a) morfologia krwi z rozmazem, b) stężenie kreatyniny,
albo 4.1.4. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem emtanzyną.	albo e) trwa do wystąpienia nawrotu choroby, albo f) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.	c) aktywność ALAT, d) aktywności AspAT, e) stężenie bilirubiny, f) oznaczenie poziomu TSH i fT4 dotyczy jedynie leczenia pembrolizumabem, g) oznaczenie glikemii na czczo.
<u>Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi:</u>		
1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi; 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) stopień zaawansowania:	Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 3 tygodnie lub przed każdym cyklem chemioterapii w przypadku pembrolizumabu w leczeniu przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-e, – nie rzadziej niż co 3 miesiące w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowym) pembrolizumabem – punkty f-g, – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-g;
a) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi trastuzumabem: – nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 10 mm lub obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych, lub – nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, albo b) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią: – nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 20 mm i jest obecny jest przerzut	1.4.1. Czas leczenia Leczenie przedoperacyjne obejmuje maksymalnie 8 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 4 podania co 6 tygodni w odpowiednich dawkach wraz ze stosowaniem chemioterapii. Leczenie pooperacyjne obejmuje nie więcej niż 9 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 5 podań co 6 tygodni w odpowiednich dawkach. W leczeniu pooperacyjnym, jeżeli istnieją wskazania kliniczne dopuszczalne jest także prowadzenie radioterapii. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.	2) badania obrazowe (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): a) ECHO serca, b) USG piersi z dołami pachowymi (tylko podczas leczenia przedoperacyjnego).
	2. Leczenie przerzutowego raka piersi 2.1. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego	Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące jedynie podczas leczenia przedoperacyjnego (częściej, gdy są wskazania kliniczne).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub nie ma ekspresji receptorów ER i PgR, lub – nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, albo c) w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem: – wyjściowo średnica guza powyżej 5mm lub cecha cN1, jeżeli chore otrzymały systemowe leczenie przedoperacyjne (w tym zawierające trastuzumab lub pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią), lub – średnica komponentu inwazyjnego guza piersi powyżej 5mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego, albo d) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem; albo e) wyłącznie w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem emtanzyną: – pierwotny stopień zaawansowania I-III,	Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu). W terapii przerzutowego raka piersi trastuzumab podaje się: a) w skojarzeniu z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy, - lub b) w monoterapii, - lub c) w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem. Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420mg (kolejne cykle leczenia). Dawka docetakselu: 75-100mg/m² (w każdym cyklu). W terapii łączonej z pertuzumabem i trastuzumabem należy podać 6 cykli docetakselu, wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację. Możliwe jest także zmniejszenie dawki docetakselu, jeśli jest wskazane klinicznie.	W celu monitorowania terapii i oceny odpowiedzi na leczenie, w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, możliwe jest zamienne wykonanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego piersi). Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. 2. Leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi 2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) badanie mutacji germlinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej) – tylko w przypadku talazoparybu albo olaparybu, c) potwierdzona mutacja genu PIK3CA z wykorzystaniem zwalidowanego testu- tylko w przypadku alpelisybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), d) potwierdzenie ekspresji PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczonej zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu, e) morfologia krwi z rozmazem, f) stężenie kreatyniny, g) aktywność ALAT, h) aktywność AspAT, i) stężenie bilirubiny,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
oraz – zakończona przedoperacyjna chemioterapia zawierająca taksoidy i przedoperacyjna terapia anty-HER2, oraz – potwierdzenie patomorfologiczne obecności choroby resztkowej w piersi lub węzłach chłonnych pachy; 4) przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii, lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające). Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3) lit. d) 5) wartość LVEF co najmniej 50%; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;	Jeżeli leczenie docetakselem zostanie przerwane z powodu toksyczności, leczenie pertuzumabem i trastuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań istotnym znaczeniu klinicznym. Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Maksymalna dobową dawką tukatynibu: 600 mg / dobę (codziennie). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 600 mg (w każdym cyklu). Każdy cykl leczenia trastuzumabu w skojarzeniu z tukatynibem obejmuje 21 dni. Maksymalna dobową dawką kapecytabiny w skojarzeniu z tukatynibem: 2000 mg/m² powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1- 14 w cyklach 21- dniowych. Dawka trastuzumabu derukstekanu: 5,4 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego	j) poziom TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem, k) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku leczenia alpelisybem oraz pembrolizumabem, l) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu, m) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym – tylko w przypadku leczenia inhibitorami CDK4/6 i alpelisybem, n) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, o) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni, (w zależności od sytuacji klinicznej)- wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, p) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), q) EKG, r) ECHO serca – tylko w przypadku leczenia anty-HER2, s) konsultacja kardiologiczna - jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG lub ECHO (jedynie w przypadku stosowania leków anty-HER2). t) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 4.2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 4.2.1. Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, z przerzutami do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem nawrotu. <u>Kryteria kwalifikacji wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi; 3) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; 4) udokumentowany brak nadmiernej ekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu	zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 2.1.2. Czas leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. 2.2. Leczenie przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2 Dawka trastuzumabu derukstekanu: 5,4 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Możliwość redukcji dawki zgodnie z aktualną ChPL. 2.2.1. Czas leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. 2.2. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego Zalecana maksymalna dawka dobową palbocyklibu: 125 mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową rybocyklibu: 600mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową abemacyklibu: 300 mg/dobę (codziennie, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową alpelisybu: 300 mg /dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dawka dobową talazoparybu: 1 mg /dobę (codziennie).	Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2.2. Monitorowanie leczenia 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem, b) stężenie kreatyniny, c) aktywność ALAT, d) aktywności AspAT, e) stężenie bilirubiny, f) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku alpelisybu i pembrolizumabu, g) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c - tylko w przypadku alpelisybu, h) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, i) EKG (tylko w przypadku rybocyklibu w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), a potem w zależności od wskazań klinicznych), j) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem. Badania wykonuje się: – przed każdym kolejnym cyklem leczenia (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące - w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu, trastuzumabu

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));	Zalecana maksymalna dobową dawkę olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie).	w monoterapii lub trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy,
5) obecność następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie:	Dawka fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub alpelisybem: 500mg/dobę (podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na miesiąc).	– przed każdym cyklem leczenia – w przypadku leczenia trastuzumabem emtanzyną oraz trastuzumabem derukstekanem,
– ≥ 4 zajęte przerzutami pachowe węzły chłonne, albo	Dawka dobową inhibitorów aromatazy stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6:	– dodatkowo morfologia przed każdym podaniem paklitakselu – w przypadku leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z paklitaksem,
– 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów:	a) letrozol: 2,5mg/dobę,	– co 4 tygodnie (cykl 28 dniowy) przez pierwsze 4 cykle i następnie w zależności od wskazań klinicznych, ale nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6,
a) wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm (w przypadku chorych po przebytym leczeniu neoadjuwantowym- wielkość oceniona w badaniach obrazowych),	b) anastrozol: 1 mg/dobę,	– badania oznaczone w ppkt a)-f) co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych miesięcy leczenia, badanie oznaczone w ppkt g) co miesiąc w trakcie 2 pierwszych miesięcy, a następnie badania oznaczone w ppkt a)-g) wykonywane co 3 miesiące - w przypadku leczenia alpelisybem,
b) stopień złośliwości histologicznej G3;	c) eksemestan: 25 mg/dobę.	– morfologia co miesiąc lub w przypadku wskazań klinicznych, pozostałe badania nie rzadziej niż co 3 miesiące - w przypadku leczenia talazoparybem oraz olaparybem,
6) przebyte leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na:	W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z inhibitorem CDK 4/6 podawanie cykliczne może być czasowo wstrzymane, a hormonoterapia może być kontynuowana. Maksymalne opóźnienie w podaniu kolejnej dawki inhibitora nie może przekraczać 28 dni.	– przed każdym podaniem leczenia – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekan,
a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii, lub	Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	– podczas stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną badania wykonuje przed każdym cyklem leczenia
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);	2.3.2. Czas leczenia	– przed każdym cyklem leczenia w przypadku stosowania pembrolizumabu – punkty a-e,
7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG;	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.	– nie rzadziej niż raz na 6 tygodni w przypadku w leczenia przerzutowego raka piersi pembrolizumabem – punkt f oraz j;
13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;		
14) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego;	2.4. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi	
15) brak przeciwwskazań do stosowania abemacyklibu;	Zalecana maksymalna dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym.	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
16) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 17) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.	Zalecana maksymalna dobową dawką talazoparybu: 1 mg / dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dawka sacytuzumabu gowitekanu: 10 mg/kg mc. (podawana w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu).	2) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki) – nie dotyczy inhibitorów CDK4/6, alpelisybu, talazoparybu, olaparybu, sacytuzumabu gowitekanu oraz pembrolizumabu: a) EKG, b) ECHO, c) konsultacja kardiologiczna – w zależności od wskazań klinicznych, d) TK klatki piersiowej – w zależności od wskazań klinicznych lub podejrzenia śródmiąższowego zapalenia płuc;
Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 2.4.1. Czas leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.	3) badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące (u chorych z dobrą kontrolą choroby po 2 latach stosowania leczenia – nie rzadziej niż co 3-6 miesięcy – wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): a) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), b) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie), d) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu, e) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed
4.3. Leczenie wczesnego HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 4.3.1. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi olaparybem w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną pacjentów z germinalnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. <u>Kryteria kwalifikacji wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi bez przerzutów odległych (tj. cecha M0 w klasyfikacji TNM); 3) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 4) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej); 5) zakończone miejscowe leczenie chirurgiczne piersi lub węzłów pachowych (chorzy po zabiegach chirurgicznych muszą ukończyć radioterapię adjuwantową o ile jest wskazana); 6) ukończenie chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej; a) rak piersi potrójnie ujemny: - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu i chemioterapii adjuwantowej - pierwotny guz piersi o dowolnej średnicy i patomorfologicznie potwierdzona obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha $\geq$pN1) lub inwazyjny guz pierwotny o średnicy przynajmniej 2 cm (cecha $\geq$pT2), - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową- nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR), lub b) rak piersi z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych: - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu lub hormonoterapii przedoperacyjnej- obecność choroby przerzutowej w węzłach chłonnych, - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową- nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR),		i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, f) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu). W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według aktualnych kryteriów RECIST w zależności od sytuacji klinicznej. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: e) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, f) stabilizację (SD), g) progresję choroby (PD), h) czas do progresji (PFS). 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR),

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 8) brak przeciwwskazań do stosowania olaparybu; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 10) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 12) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.		stabilizacja (SD), progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, wczesnego HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

4.4. Leczenie okołooperacyjne potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:

4.4.1. leczenie okołooperacyjne pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neo-adjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu.		
Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, potrójnie ujemnego raka piersi:		
14) wiek 18 lat i powyżej; 15) potwierdzony i dotychczas nieleczony potrójnie ujemny rak piersi; 16) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych (<1%); 17) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 18) kliniczny stopień zaawansowania T1-4 i N1-N2 lub T2-T4 i N0 19) wartość LVEF co najmniej 50%; 20) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 21) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 22) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG; 23) brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii; 24) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 25) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 26) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia okołoope-racyjnego potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie le-kowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wy-jątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warun-kiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwali-fikacji do programu lekowego. 5. Leczenie przerzutowego raka piersi 5.1. Leczenie przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje: 5.1.1. leczenie przerzutowego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (I linia lecze-nia przerzutowego raka piersi) albo 5.1.2. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem (I lub kolejne linie leczenia przerzutowego raka piersi) albo 5.1.3. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem em-tanzyzną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi) albo		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
5.1.4. leczenie przerzutowego raka piersi tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi) albo 5.1.5. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem de-rukstekanem (II lub III lub IV linia leczenia anty-HER2 przerzutowego raka piersi).		
<u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego:</u>		
1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi: a) uogólniony (IV stopień zaawansowania), - lub b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik 3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 4) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG; 5) wartość LVEF co najmniej 50%; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- 8) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

5.2. Leczenie przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2 obejmuje w programie:

2.2.1 leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem de-rukstekanem w monoterapii po uprzednim leczeniu systemowym

Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2:

- 10) wiek 18 lat i powyżej;
- 11) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi:
 - c) uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub
 - d) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
- 12) udokumentowana niska ekspresją receptora HER2 (IHC /1+/ lub IHC /2+/ i ISH +/- niezależnie od statusu receptorów hormonalnych;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
13) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 14) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 15) wartość LVEF co najmniej 50%; 16) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 17) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 18) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.		
Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		
Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2 kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		
5.3. Leczenie przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje:		
5.3.1. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)		
albo		
5.3.2. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
skojarzeniu z fulwestrantem (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 5.3.3. leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji PIK3CA alpelisbem w skojarzeniu z fulwestrantem (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 5.3.4. leczenie przerzutowego raka piersi w monoterapii inhibitorami PARP (talazoparybem albo olaparybem) chorych z obecnością mutacji germlinalnych w genach BRCA1/2 (II lub III linia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi). W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6.		
<u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi:</u>		
1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) - lub b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 3) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 5) udokumentowana obecność mutacji genu PIK3CA – tylko w przypadku alpelisybu; 6) udokumentowana obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 8) stan: a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): – stan po obustronnym usunięciu jajników, – brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), – brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH, b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego (w takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6; 9) kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): a) stan po obustronnym usunięciu jajników, b) brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn),		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
c) brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH, lub mężczyźni. Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania alpelisybu; 10) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubrod- WHO lub ECOG; 11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 12) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocy- klibu lub rybocyklibu z inhibitorem aromatazy: brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu za- awansowanego raka piersi (dopuszczalne jest wcześniej- sze zastosowanie jednej linii chemioterapii u chorych w sytuacji – udokumentowanego wcześniej rzeczywistego zagrożenia niewydolności narządów miękkich w na- stępie maszynowych przerzutów). Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające: a) inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia le- czenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy, albo b) leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wy- stąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormono- terapii). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6; 13) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocy- klibu lub rybocyklibu z fulwestrantem: a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi – dotyczy rybocyklibu i		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem albo palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem po uprzedniej hormonoterapii lub b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhi- bitorem aromatazy, lub c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu. Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii che- mioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6; 14) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 15) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie ży- cia; 16) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcze- śniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioter- pia); 17) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowo- tworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać roko- wanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzu- towego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

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

5.4. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:

5.4.1. leczenie przerzutowego lub miejscowo nieoperacyjnego, nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitaksellem albo z gemcytabiną i karboplatyną (I linia leczenia TNBC)

albo

5.4.2. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii talazoparybem albo olaparybem chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2 (I lub II lub III linia leczenia TNBC)

albo

5.4.3. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii sacytuzumabem gowitekanem (II lub III lub IV linia leczenia TNBC).

Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi:

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania), lub b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 3) histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi; 4) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; 5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 6) udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 7) udokumentowana potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczona zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu; 8) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG; 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 11) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 13) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 14) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		
Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		
6. Kryteria wyłączenia z programu 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 4) obniżenie sprawności: a) do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego lub HER2-ujemnego lub potrójnie ujemnego raka piersi, b) do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego lub HER2-low raka piersi; 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekunów prawnych.		

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego
raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

10.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

Spis Tabel

Tabela 1. Czynniki większego ryzyka zachorowania (<i>Krzakowski 2024, PTOK 2020</i>).....	18
Tabela 2. Czynniki zwiększające ryzyko raka piersi u kobiet (<i>ACS 2024</i>).....	19
Tabela 3. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (rewizja 8. TNM z 2017 r.) (<i>Krzakowski 2024</i>).....	20
Tabela 4. Badania pomocnicze wykorzystywane w celu rozpoznania raka piersi.....	21
Tabela 5. Uproszczona klasyfikacja WHO nowotworów piersi (<i>PTOK 2020</i>).....	23
Tabela 6. Ocena stopnia histologicznej złośliwości (<i>PTOK 2020</i>).....	24
Tabela 7. Zasady oceny ekspresji HER2 wg ASCO/CAP 2023 (<i>Wolff 2023</i>).....	25
Tabela 8. Algorytm decyzji diagnostycznych, po wykonaniu badań hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH, z ang. <i>insitu hybridization</i>) wg ASCO/CAP 2023 (<i>ASCO 2023, Wolff 2023</i>).....	25
Tabela 9. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów (<i>PTOK 2020</i>).....	27
Tabela 10. Chorobowość i zapadalność na raka piersi na świecie i w Europie w 2022 r. – dane GLOBOCAN (<i>GLOBOCAN 2022, GLOBOCAN 2022a</i>).....	28
Tabela 11. Umieralność na raka piersi na świecie i w Europie w 2022 r. – dane GLOBOCAN (<i>GLOBOCAN 2022, GLOBOCAN 2022a, GLOBOCAN 2022a</i>).....	29
Tabela 12. Zachorowania na nowotwory złośliwe piersi (ICD-10: C50) w latach 2015-2022 – dane KRN (<i>KRN 2025</i>).....	29
Tabela 13. Chorobowość i zapadalność na raka piersi w Polsce w 2022 r. w 2022 r. – dane GLOBOCAN (<i>GLOBOCAN 2022, GLOBOCAN 2022a</i>).....	29
Tabela 14. Zgony na nowotwory złośliwe piersi (ICD-10: C50) w latach 2015-2022 – dane KRN (<i>KRN 2025</i>).....	30
Tabela 15. Umieralność na raka piersi w Polsce w 2022 r. – dane GLOBOCAN (<i>GLOBOCAN 2022, GLOBOCAN 2022a</i>).....	30
Tabela 16. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	43
Tabela 17. Schematy leczenia systemowego i HT w przerzutowym raku piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym wg zaleceń ASCO (<i>ASCO 2024a</i>).....	50
Tabela 18. Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) raka piersi abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią dla chorych na HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie (załącznik B.9.FM. do MZ 17/06/2025).....	53
Tabela 19. Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia adjuwantowego HER2-ujemnego wczesnego raka piersi (załącznik B.9.FM. do MZ 17/06/2025).....	54
Tabela 20. Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi (załącznik B.9.FM. do MZ 17/06/2025).....	55
Tabela 21. Wykaz wskazań refundacyjnych, w których finansowane leki stosowane w leczeniu raka piersi udostępniane w ramach refundacji aptecznej lub katalogu chemioterapii (<i>MZ 17/06/2025</i>).....	58

Tabela 22. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla terapii IBRANCE (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem – prognoza na 2025 rok.	65
Tabela 23. Charakterystyka chorych leczonych [REDACTED] (Pfizer 2025; dane niejawne)....	68
Tabela 24. Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego IBRANCE (palbocyklib).	70
Tabela 25. Obecny sposób finansowania – palbocyklib (MZ 17/06/2025).....	78
Tabela 26. Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Fulvestrant Accord (fulwestrant).	78
Tabela 27. Obecny sposób finansowania –fulwestrant (MZ 17/06/2025).	82
Tabela 28. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego IBRANCE stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.....	87
Tabela 29. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	94
Tabela 30. Kryteria PICOS.	96
Tabela 31. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2019).	102
Tabela 32. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (ICD-11 2025).....	102
Tabela 33. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca umiejscowienia guza (ICD-11 2025).	103
Tabela 34. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.....	104
Tabela 35. Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib).....	108
Tabela 36. Obecny sposób finansowania – abemacyklib (MZ 17/06/2025).	115
Tabela 37. Opis na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib).	116
Tabela 38. Obecny sposób finansowania – rybocyklib (MZ 17/06/2025).	125
Tabela 39. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka piersi w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (załącznik B.9.FM. do MZ 17/06/2025).....	126
Tabela 40. Leki refundowane w leczeniu raka piersi w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2025).	128
Tabela 41. Leki refundowane w leczeniu raka piersi w ramach refundacji aptecznej (MZ 17/06/2025).	144
Tabela 42. Aktualnie obowiązujący program lekowy <i>Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”</i> (załącznik B.9.FM. do Obwieszczenia MZ 17/06/2025).....	179
Tabela 43. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.....	207

Spis Wykresów

Wykres 1. Częstość występowania raka piersi w zależności od jego statusu molekularnego określonego z uwagi na obecność receptorów steroidowych i nadekspresję HER2 (<i>SEER 2022</i>).	31
Wykres 2. Obciążenie chorobowe z powodu raka piersi u kobiet w wieku 15–49 lat w 2021 r. – dane GBD 2021 (<i>GBD 2021</i>).	32
Wykres 3. Kwoty refundacji dla leków finansowanych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, 2017-2023 (<i>NFZ 2025</i>).	33

Piśmiennictwo

- ABC 2024** Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, Bajpai J, Barrios CH, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Biganzoli L, Cardoso MJ, Carey LA, Chavez-MacGregor M, Chidebe R, Cortés J, Curigliano G, Dent RA, El Saghir NS, Eniu A, Fallow-field L, Francis PA, Franco Millan SX, Gilchrist J, Gligorov J, Gradishar WJ, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaur R, Kiely B, Kim SB, Koppikar S, Kuper-Hommel MJJ, Lecouvet FE, Mason G, Mertz SA, Mueller V, Myerson C, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Partridge AH, Penault-Llorca F, Prat A, Rugo HS, Senkus E, Sledge GW, Swain SM, Thomssen C, Vorobiof DA, Vuylsteke P, Wiseman T, Xu B, Costa A, Norton L, Winer EP. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast*. 2024 Aug;76:103756. doi: 10.1016/j.bre-ast.2024.103756.
- ACS 2024** American Cancer Society. Breast Cancer Facts&Figures 2024-2025. Atlanta, 2024. Dostępne online pod adresem: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/2024/breast-cancer-facts-and-figures-2024.pdf>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- AGO 2025** AGO Leitlinien & Empfehlungen. Guidelines. Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. Endocrine Therapy of Metastatic Breast Cancer. Lasted update: 07.05.2025. Dostępne online pod adresem: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2025/E_PDF/AGO_2025E_18_Endocrine_and_targeted_therapy_metastatic_breast_cancer.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- AGO 2025a** AGO Leitlinien & Empfehlungen. Guidelines. Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. Therapy algorithms. Lasted update: 07.05.2025. Dostępne online pod adresem: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2025/E_PDF/AGO_2025E_26_Therapy_algorithms.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- AGO 2025b** AGO Leitlinien & Empfehlungen. Guidelines. Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. Chemotherapy with or without Targeted Drugs. Lasted update: 07.05.2025. Dostępne online pod adresem: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2025/E_PDF/AGO_2025E_19_Chemotherapy_with_or_without_Targeted_Drugs.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- AGO 2025c** Thill M, Janni W, Albert US, Banys-Paluchowski M, Bartsch R, Bauerfeind I, Bjelic-Radisic V, Blohmer J, Budach W, Dall P, Ditsch N, Fallenbergh EM, Fasching PA, Fehm T, Friedrich M, Gerber B, Gluz O, Harbeck N, Hartkopf A, Heil J, Hörner-Rieber J, Huober J, Kreipe HH, Krug D, Kühn T, Kümmel S, Loibl S, Lüftner D, Lux MP, Maass N, Mundhenke C, Reinisch M, Reimer T, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Schütz F, Sinn HP, Solbach C, Solomayer EF, Stickeler E, Thomssen C, Untch M, van Mackelenbergh M, Witzel I, Wöckel A, Würstlein R, Müller V, Park-Simon TW. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2025. *Breast Care (Basel)*. 2025 Mar 8:1-12. doi: 10.1159/000545018. Epub ahead of print.
- Agostinetti 2021** Agostinetti E, Rediti M, Fimereli D, Debieu V, Piccart M, Aftimos P, Sotiriou C, de Azambuja E. HER2-low breast cancer: Molecular characteristics and prognosis. *Cancers (Basel)* 2021;13:2824.
- Albanell 2022** Albanell J, Martínez MT, Ramos M, O'Connor M, de la Cruz-Merino L, Santaballa A, Martínez-Jañez N, Moreno F, Fernández I, Alarcón J, Virizuela JA, de la Haba-Rodríguez

- J, Sánchez-Rovira P, González-Cortijo L, Margelí M, Sánchez-Muñoz A, Antón A, Casas M, Bezares S, Rojo F. Randomized phase II study of fulvestrant plus palbociclib or placebo in endocrine-sensitive, hormone receptor-positive/HER2-advanced breast cancer: GEICAM/2014-12 (FLIPPER). *Eur J Cancer*. 2022 Jan;161:26-37. doi: 10.1016/j.ejca.2021.11.010. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34902765.
- AOTMiT 132/2017** AOTMiT. Stanowiska Rady Przejrzystości nr 132/2017 z dnia 13 listopada 2017 r. Dostępne online pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/107/SRP/U_44_497_stanowisko_132_lbrance_fulvestrant_75mg_art_35.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- AOTMiT 133/2017** AOTMiT. Stanowiska Rady Przejrzystości nr 133/2017 z dnia 13 listopada 2017 r. Dostępne online pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/107/SRP/U_44_498_stanowisko_133_lbrance_fulvestrant_100mg_art_35.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- AOTMiT 134/2017** AOTMiT. Stanowiska Rady Przejrzystości nr 134/2017 z dnia 13 listopada 2017 r. Dostępne online pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/107/SRP/U_44_499_stanowisko_134_lbrance_fulvestrant_125mg_art_35.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 73/2017** AOTMiT. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2017 z dnia 15 listopada 2017 r. Dostępne online pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/107/SRP/U_44_497_stanowisko_132_lbrance_fulvestrant_75mg_art_35.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- ASCO 2023** American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists 2023. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-CAP Guideline Update. Dostępne online pod adresem: https://documents.cap.org/documents/her2_breast_update_algorithms_2023.pdf?_gl=1*1npr8xo*_ga*MTU5NDE2MTM3OC4xNzIzNTI0NzU4*_ga_97ZFJSQQOX*MTcyMzUyNDc1OC4xLjEuMTcyMzUyNDg0Mi4wLjAuMA..
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- ASCO 2024** Burstein HJ, DeMichele A, Fallowfield L, Somerfield MR, Henry NL; Biomarker Testing and Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panels; Biomarker Testing and Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panels for the Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panel. Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer-Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2024 Apr 20;42(12):1450-1453. doi: 10.1200/JCO.24.00248.
- ASCO 2024a** Al Sukhun S, Temin S, Barrios CH, Antone NZ, Guerra YC, Chavez-MacGregor M, Chopra R, Danso MA, Gomez HL, Homian NM, Kandil A, Kithaka B, Koczwara B, Moy B, Naki-gudde G, Petracci FE, Rugo HS, El Saghir NS, Arun BK. Systemic Treatment of Patients

- With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. JCO Glob Oncol. 2024 Jan;10:e2300285. doi: 10.1200/GO.23.00285.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWA AOTMiT
Kisqali 07/05/2025** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50). Analiza weryfikacyjna Nr: WS.423.3.2025. Data ukończenia: 7 maja 2025 r.
- AWA AOTMiT
Piqray 19/11/2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek objęcie refundacją leku Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza Weryfikacyjna Nr OT.4231.44.2021. Data ukończenia: 19.11.2021 r.
- AWTTC 2018** AWTTC. Medicine name: fulvestrant (Faslodex®). Indication: In combination with palbociclib for the treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative locally advanced or metastatic breast cancer in women who have received prior endocrine therapy. In pre- or perimenopausal women, the combination treatment with palbociclib should be combined with a luteinizing hormone releasing hormone agonist. Date of issue: 13/11/2018. Dostępne online pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/fulvestrant-faslodex/>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- Bae 2015** Bae SY, Kim S, Lee JH, Lee HC, Lee SK, Kil WH, Kim SW, Lee JE, Nam SJ. Poor prognosis of single hormone receptor- positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer. BMC Cancer. 2015 Mar 18;15:138.
- Benitez Fuentes
2024** Benitez Fuentes JD, Morgan E, de Luna Aguilar A, Mafra A, Shah R, Giusti F, Vignat J, Znaor A, Musetti C, Yip CH, Van Eycken L, Jedy-Agba E, Piñeros M, Soerjomataram I. Global Stage Distribution of Breast Cancer at Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Oncol. 2024 Jan 1;10(1):71-78. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.4837. PMID: 37943547; PMCID: PMC10636649.
- CADTH 2019** CADTH. Generic Name: Palbociclib (with Fulvestrant). Therapeutic Area: Palbociclib (Ibrance) in combination with fulvestrant for hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer. Project Number: PC0150-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/ibrance-faslodex-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- Cardoso 2018** Cardoso F, Spence D, Mertz S, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005–2015). The Breast. 2018;39:131-138. doi:10.1016/j.breast.2018.03.002
- Cardoso 2020** Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomsen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649.

- CHMP Itovebi 2025** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) Itovebi inawolisib. 22 May 2025 EMA/CHMP/134194/2025. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-itovebi_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- ChPL Fulwestrant Accord 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fulwestrant Accord z dnia 08.02.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- ChPL IBRANCE 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego IBRANCE z dnia 25 kwietnia 2025 r. – EMA/N/0000253412. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1147.htm>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- ChPL Kisqali 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kisqali z dnia 24.04.2025 r. – EMA/VR/0000261091 (opublikowano na portalu EMA 24.04.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- ChPL Piqray 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Piqray z dnia 28.04.2025 r. – EMA/VR/0000262559 (opublikowano na portalu EMA 30.04.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/piqray>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- ChPL Truqap 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Truqap z dnia 28.02.2025 r. – EMEA/H/C/006017/II/0001 (opublikowano na portalu EMA 07.03.2025r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/truqap>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- ChPL Verzenios 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios z dnia 07.03.2025 r. – EMA/VR/0000248638. (opublikowano na portalu EMA 07.03.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenios>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- Duchnowska 2024** Duchnowska R, Soter K, Smok-Kalwat J, et al. Real-world treatment outcomes in patients with HR+ HER2- advanced breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors and endocrine therapy. JCO. 2024;42(16_suppl):1067-1067.
doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1067
- Duchnowska 2025** Duchnowska R, Soter K, Pogoda K, Żubrowska J, Grela-Wojewoda A, Winsko-Szczęsno-wicz K, Szwiec M, Kowalewska-Felczak A, Danielewicz I, Lewandowski T, Streb J, Szymanski B, Kiszka J, Kalinka E, Tomasik B, Radecka B, Litwiniuk MM, Aleksandra Łacko, Balata AK, Bieńkowski M. Prognostic value of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) expression levels in de novo and recurrent HR+/HER2-metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) treated with CDK4/6 inhibitors (CDK4/6i) and endocrine therapy (ET): Real-world evidence. Dostępne online pod adresem: <https://www.asco.org/abstracts-presentations/ABSTRACT503046>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- EPAR TRUQAP® 2024** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Truqap. EMA/236868/2024. 25 April 2024. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/truqap-epar-public-assessment-report_en.pdf Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- ESMO 2025** Curigliano, G., Castelo-Branco, L., Gennari, A., Harbeck, N., Criscitiello, C., Trapani, D. on behalf of the Clinical Practice Guideline. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.2 April 2025". Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer>

Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.

- G-BA 2022** G-BA. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, Patientenpopulation a1). Beschlussfassung: 15.12.2022.
- GLOBOCAN 2022** Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263.
- GLOBOCAN 2022a** GLOBOCAN 2022. Dataviz. Incidence/mortality, Absolute numbers. Females, in 2022. Corpus uteri. Europe. Dostępne on-line pod adresem: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables?mode=population&sexes=2&cancers=24&populations=100_112_191_196_203_208_233_246_250_276_300_348_352_372_380_40_428_440_442_470_498_499_528_56_578_616_620_642_643_688_70_703_705_724_752_756_8_804_807_826&multiple_populations=1&group_populations=0&types=1
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
W przypadku, gdyby link nie działał należy wykonać następujące kroki: 1. Wybrać ze strony głównej <https://gco.iarc.who.int/today/en> Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022 odnośnik Table, a następnie w 2. kroku zakładkę Inc./Mort., po czym w kroku 3. wybrać parametry: Display: Populations; Measures: Incidence/ Mortality; Sexes: Both sexes; Cancer type(s): Breast; Predefined selections: Europe
- Goren 2014** Goren A, Gilloteau I, Lees M, DaCosta Dibonaventura M. Quantifying the burden of informal caregiving for patients with cancer in Europe. Support Care Cancer 2014;22:1637-46
- GVK 2024** GKV-Spitzenverband. Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V. Details zum Wirkstoff. Wirkstoff: Palbociclib. Handelsnamen: Ibrance. Letzte Aktualisierung: 06.06.2024. Dostępne online pod adresem: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/wirkstoff_706066.jsp
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- Hamer 2017** Hamer J, McDonald R, Zhang L, Verma S, Leahey A, Ecclestone C, Bedard G, Pulenzas N, Bhatia A, Chow R, DeAngelis C, Ellis J, Rakovitch E, Lee J, Chow E. Quality of life (QOL) and symptom burden (SB) in patients with breast cancer. Support Care Cancer 2017;25:409-19.
- HAS 2017** HAS. IBRANCE (palbociclib), inhibiteur de protéine kinase. CANCEROLOGIE - Nouveau médicament et avis d'efficience. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 11 mai 2017. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2761877/fr/ibrance-palbociclib-inhibiteur-de-proteine-kinase
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- HAS 2019** HAS. IBRANCE (palbociclib). CANCEROLOGIE - Mise au point. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 25 avr. 2019. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964747/fr/ibrance-palbociclib
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- HAS 2023** HAS. IBRANCE (palbociclib) - Cancer du sein. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 29 juin 2023. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3447978/fr/ibrance-palbociclib-cancer-du-sein
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- HAS 2023a** HAS. IBRANCE (palbociclib) - Cancer du sein. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 09 nov. 2023. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3470396/fr/ibrance-palbociclib-cancer-du-sein

Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.

- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Howlander 2018** Howlander N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018 Jun;27(6):619-626.
- Huppert 2023** Huppert LA, Gumusay O, Idossa D, Rugo HS. Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2023;73:480-515.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- ICD-11 2025** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2025-01. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- IQWiG 2017** IQWiG. [A16-74] Palbociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 01.03.2017. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a16-74.html>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- IQWiG 2017a** IQWiG. [A17-15] Palbociclib (Mammakarzinom) - Addendum zum Auftrag A16-74. Letzte Aktualisierung 18.05.2017. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a17-15.html>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- IQWiG 2019** IQWiG. [A18-63] Palbociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Letzte Aktualisierung 22.03.2019. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a18-63.html>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- IQWiG 2019a** IQWiG. [A19-14] Palbociclib (Mammakarzinom) - Addendum zum Auftrag A18-63. Letzte Aktualisierung 22.03.2019. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a19-14.html>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- KE IBRANCE 09/11/2016** Komisja Europejska. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 9.11.2016 przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "IBRANCE - palbocyklib". Bruksela, dnia 9.11.2016 C(2016)7291 (final). Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136168/dec_136168_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- KRN 2025** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu Krajowego Rejestru Nowotworów. Dostępne online pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.

Krzakowski 2024	Krzakowski M, Krzemieniecki K. Rak piersi W: Interna Szczeklika – Duży Podręcznik. Data weryfikacji: 3 czerwca 2024 [wydanie online].
Miller 2011	Miller TW, Rexer BN, Garrett JT, Arteaga CL. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. <i>Breast Cancer Res</i> 2011;13:224.
Mustață 2024	Mustață LM, Peltecu G, Gică N, Botezatu R, Iancu G, Gheoca GD, Cigăran R, Iordăchescu DA. Evaluation of quality of life and socio-emotional impact of oncological treatment among patients with breast cancer. <i>J Med Life</i> . 2024 Mar;17(3):341-352.
MZ 06/09/2024	OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 6 września 2024 r. w sprawie kluczowych zaleceń w zakresie opieki onkologicznej dotyczących organizacji i postępowania klinicznego w raku piersi. Dostępne online pod adresem: https://dzien-nikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2024/71/akt.pdf Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
MZ 17/06/2025	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 roku.
MZ 24/10/2023	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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
MZ 30/08/2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.
NCCN 4.2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Poland Edition Breast Cancer Version 4.2024 — November 20, 2024. Dostępne online pod adresem: https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2024/11/Wytyczne-postepowania-diagnostyczno-terapeutycznego-w-raku-piersi-Breast-Cancer—Poland_aktualizacja-4.2024.pdf Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
NCCN 4.2024a	RAK PIERSI: PODSUMOWANIE ZALECEŃ OPRACOWANYCH W RAMACH ADAPTACJI WYT CZNYCH NCCN (POLAND EDITION BREAST CANCER VERSION 4.2024). Dostępne online pod adresem: https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2025/01/Rak-piersi_podsumowanie-zalecen_adaptacja-NCCN_4.2024_13.01.2025.pdf Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
NCCN 4.2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer Version 4.2025 — April 17, 2025
NCPE 2016	NCPE. Palbociclib (Ibrance®). Indication: For the treatment of women with metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. Dostępne online pod adresem: https://www.ncpe.ie/palbociclib-ibrance/ Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
NFZ 2025	Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp online : https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/ Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
NICE 2022	NICE. Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. Technology appraisal guidance.

- Reference number:TA836. Published: 26 October 2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA836/chapter/1-Recommendations>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- Nojszewska 2016** Raport Instytutu Innowacyjna Gospodarka 2016 , Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. redakcja naukowa prof. dr hab. Ewelina Nojszewska.
- Paplomata 2014** Paplomata E, O'Regan R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6:154-66.
- Paszko 2019** Paszko A, Krzyżak MJ, Charkiewicz AE, et al. Inequalities in breast cancer incidence and stage distribution between urban and rural female population in Świętokrzyskie Province, Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2019;26(1):159-164. doi:10.26444/aaem/102380
- PBAC 2022** PBAC. Palbociclib: Tablet 75 mg, Tablet 100 mg, Tablet 125 mg; Ibrance®. Public Summary Document (PSD) March 2022 PBAC Meeting. Page last updated: 1 July 2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/palbociclib-tablet-75-mg-tablet-100-mg-tablet-125-mg-ibrance>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- Pfizer 2025** 
- PTAC 2020** PTAC. Decision to fund palbociclib (Ibrance) for advanced breast cancer. 5 March 2020. Dostępne online pod adresem: <https://www.pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-to-fund-palbociclib-ibrance-for-advanced-breast-cancer>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- PTOK 2020** Jassem J, Krzakowski M. Rak Piersi. *Oncol Clin Pract* 2020; 6:5. Dostępne online pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20201014.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- Riggio 2020** Riggio AI, Varley KE, Welm AL. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer. *Br J Cancer*. 2021;124(1):13-26. doi:10.1038/s41416-020-01161-4
- SEER 2022** SEER. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. SEER 21 2018–2022. Dostępne online pod adresem: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- SEOM-GEICAM-SOLTI 2023** Garcia-Saenz JA, Blancas I, Echavarria I, Hinojo C, Margeli M, Moreno F, Pernas S, Ramon Y Cajal T, Ribelles N, Bellet M. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023 Sep;25(9):2665-2678. doi: 10.1007/s12094-023-03203-8. Epub 2023 May 6. Erratum in: *Clin Transl Oncol*. 2023 Sep;25(9):2759. doi: 10.1007/s12094-023-03229-y.
- Seweryn 2022** Seweryn M, Banas T, Augustynska J, Lorenc O, Kopel J, Pluta E, Skora T. The Direct and Indirect Costs of Breast Cancer in Poland: Estimates for 2017-2019. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 7;19(24):16384.
- Sheffield 2022** Sheffield KM, Peachey JR, Method M, et al. A Real-World US Study of Recurrence Risks using Combined Clinicopathological Features in HR-Positive, HER2-Negative Early Breast Cancer. *Future Oncol*. 2022;18(21):2667-2682. doi:10.2217/fon-2022-0310

- Shen 2015** Shen T, Brandwein-Gensler M, Hameed O, Siegal GP, Wei S. Characterization of estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer. *Hum Pathol*. 2015 Nov;46(11):1776-84.
- SMC 2019** SMC. Medicine name: palbociclib (Ibrance). Indication: for the treatment of hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer -in combination with fulvestrant in women who have received prior endocrine therapy. SMC ID: SMC2149. Date advice published: 08 July 2019. Dostępne online pod adresem: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/palbociclib-ibrance-full-submission-smc2149/>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- Sun 2024** Sun P, Yu C, Yin L, Chen Y, Sun Z, Zhang T, Shuai P, Zeng K, Yao X, Chen J, Liu Y, Wan Z. Global, regional, and national burden of female cancers in women of child-bearing age, 1990-2021: analysis of data from the global burden of disease study 2021. *EClinicalMedicine*. 2024 Jul 2;74:102713. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102713.
- Vitko 2023** Vitko AS, Martin PA, Zhang S, et al. Abstract P6-07-01: Costs of breast cancer recurrence after initial treatment for high risk early breast cancer using SEER-Medicare linked data. *Cancer Research*. 2023;83(5_Supplement):P6-07-01-P6-07-01. doi:10.1158/1538-7445.
- Wang 2019** Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1091. doi:10.1186/s12885-019-6311-z
- Wang 2024** Wang J, Li B, Luo M, et al. Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: molecular features and clinical significance. *Sig Transduct Target Ther*. 2024;9(1):83. doi:10.1038/s41392-024-01779-3
- Wolff 2023** Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, Saphner TJ, Spears PA, Allison KH. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 1;41(22):3867-3872.
- ZUS 2025** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.