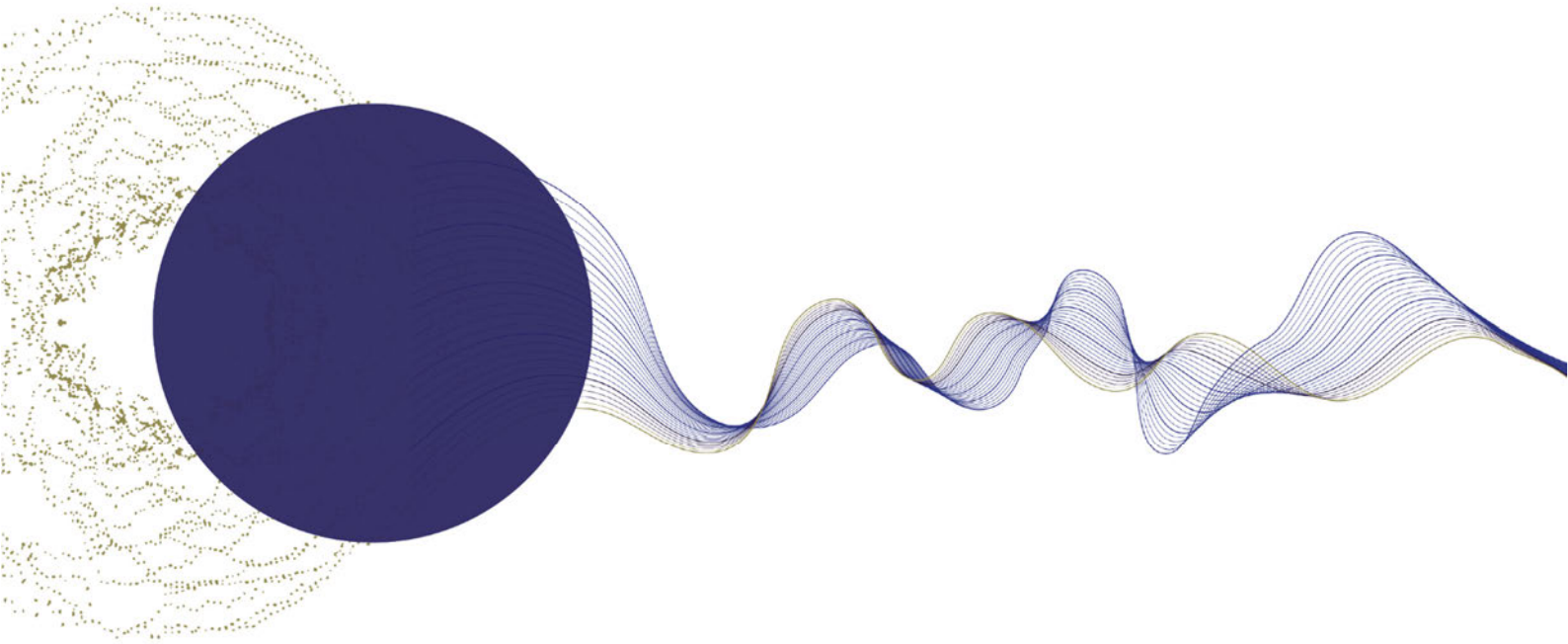


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Elacestrant (Orserdu®) w leczeniu zawansowanego, hormonowrażliwego, HER2–ujemnego raka piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1

WERSJA 1.0
MAJ 2026, KRAKÓW

[redacted]

hta consulting

HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 14 maja 2026 roku

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o

Ul. Słomińskiego 4

00-204 Warszawa

[redacted]

[redacted]

Spis treści

Indeks skrótów ... 5
1. Wstęp ... 7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego ... 7
2. Problem zdrowotny ... 8
2.1. Definicja i klasyfikacja ... 8
2.1.1. Hormonowrażliwość raka piersi ... 9
2.1.2. Status genu HER2 ... 9
2.1.3. Mutacja w genie ESR1 ... 9
2.2. Etiologia i patogeneza ... 10
2.3. Epidemiologia ... 11
2.3.1. Świat i Europa ... 11
2.3.2. Polska ... 14
2.4. Rozpoznanie i proces diagostyczny ... 19
2.4.1. Diagnostyka podstawowa ... 19
2.4.2. Diagnostyka molekularna, w tym diagnostyka obecności mutacji w genie ESR1 ... 20
2.4.3. Stan sprawności pacjenta i ocena zaawansowania choroby ... 24
2.5. Przebieg choroby ... 24
2.6. Rokowanie ... 25
2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne ... 31
2.8. Metody leczenia ... 35
2.8.1. Metody postępowania terapeutycznego ... 35
2.8.2. Terapia ukierunkowana molekularnie na obecność mutacji ESR1 ... 37
2.9. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe ... 43
3. Wytyczne praktyki klinicznej ... 46
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych ... 51
4.1. Status refundacyjny w Polsce ... 51
4.2. Rekomendacje agencji HTA ... 55
5. Aktualna praktyka kliniczna ... 57
6. Definiowanie problemu decyzyjnego (PICOS) ... 60
6.1. Populacja ... 60
6.2. Interwencja ... 61
6.3. Komparatory ... 62
6.4. Punkty końcowe ... 63
6.5. Metodyka ... 63
7. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów ... 64
7.1. Elacestrant ... 64
7.2. Fulwestrant ... 67
7.3. Letrozol ... 70

7.4. Anastrozol ... 73
7.5. Eksemestan ... 75
7.6. Tamoksyfen ... 79
7.7. Chemioterapia ... 81
7.8. Sacytuzumab gowitekan ... 83
Bibliografia ... 87
Spis tabel, rysunków i wykresów ... 95
Aneks A. Stan sprawności pacjenta ... 98
Aneks B. Ocena zaawansowania choroby ... 99

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CDA-AMC/CADTH	Kanadyjska Agencja HTA *(ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)*
CDK 4/6	Kinazy zależne od cyklin 4/6 *(ang. Cyclin-dependent kinases 4/6)*
ctDNA	Wolnokrążące DNA nowotworowe *(ang. Circulating tumour DNA)*
CTH	Chemioterapia
ELA	Elacestrant
ER+/-	Obecność/brak receptorów estrogenowych
ER	Receptory estrogenowe
ERα	Receptor estrogenowy alfa, kodowany przez gen ESR1
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. *European Society of Clinical Oncology*)
ESR1	Mutacja genu receptora estrogenowego *(ang. Estrogen receptor 1)*
HAS	Francuska agencja HTA *(fr. Haute Autorité de Santé)*
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 *(ang. Human Epidermal Growth Factor Type 2)*
HR	Hazard względny *(ang. Hazard ratio)*
HR+	Obecność receptorów hormonalnych *(ang. Hormone receptor positive)*
HTA	Ocena technologii medycznych *(ang. Health Technology Assessment)*
HTH	Hormonoterapia, leczenie endokrynne *(ang. Hormone Therapy, Endocrine Therapy)*
IA	Inhibitor aromatazy
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych *(ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)*
IHC	Badanie immunohistochemiczne
IQWiG	Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia *(niem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)*
ISH	Badanie metodą hybrydyzacji *in situ* *(ang. In situ hybridization)*
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE Brytyjska agencja HTA
(ang. National Institute for Health and Clinical Excellence)

ORR Ogólna odpowiedź na leczenie
(ang. Overall response rate)

OS Przeżycie całkowite
(ang. Overall Survival)

PBAC Australijska agencja HTA
(ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)

PFS Przeżycie wolne od progresji
(ang. Progression free survival)

PICOS Populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka badań
(ang. Population, intervention, comparators, outcomes, studies)

PR +/- Obecność/brak receptorów progesteronowych

PR Receptory progesteronowe

SMC Szkocka agencja HTA
(ang. Scottish Medicine Consortium)

ZUS Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analiz oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie monoterapii elacestrantem (ELA, produkt leczniczy Orserdu®) w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zawansowanego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi u pacjentów z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1.

Raport HTA obejmuje populacje pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 *albo* łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy (*subpopulacja ww. populacji*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania terapeutycznego we wskazaniu zaawansowany rak piersi w Polsce i na świecie,
- przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania terapii elacestrantem wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- definicję PICOS i wybór opcji terapeutycznych z uzasadnieniem, z którymi należy porównać terapię elacestrantem w analizach oceny technologii medycznych.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Rak piersi (ang. *breast cancer*) jest złośliwym nowotworem mającym swoje źródło w nabłonku przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Wykazuje on duże zróżnicowanie molekularne, co warunkuje sposób postępowania terapeutycznego [1].

Rak piersi w klasyfikacji ICD-10 ma przypisany kod ICD-10: C50, a w klasyfikacji ICD-11 kod 2C60 [2, 3].

Podstawę klasyfikacji raka piersi stanowi obecność:

- receptorów estrogenowych (ER+/ER-) i/lub progesteronowych (PR+/PR-),
- nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 – HER2+/HER2-/HER2-low (ang. *human epidermal growth factor receptor 2)*, który należy do rodziny EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*),
- białka Ki-67, które jest markerem proliferacji [1, 4, 5].

Biorąc pod uwagę ww., wyróżnia się następujące podtypy molekularne raka piersi (Tabela 1):

- raki piersi hormonowrażliwe (HR+), które obejmują:
  - luminalne A – bez obecności nadekspresji HER2 (HER2-) z niskim Ki-67,
  - luminalne B – bez obecności nadekspresji HER2 (HER2-) lub z obecnością nadekspresji HER2 (HER2+) i z obecnością zazwyczaj wysokiego Ki-67,
- raki piersi hormononiewrażliwe (HR-), wśród których wyróżnia się:
  - HER2(+) nieluminalny,
  - potrójnie ujemny/trójujemny [1, 4, 5].

Tabela 1.
Podtypy molekularne raka piersi z uwzględnieniem ich statusu immunohistochemicznego, rokowania i częstości występowania [1, 4, 5]

Podtyp molekularny		ER	PR	HER2	Ki-67
Luminalny A		+	+	-	<mediany dla ośrodka
Luminalny B	**HER2-**	+	Każdy	-	≥mediany dla ośrodka
		+	<20%	-	Każdy
	HER2+	+	Każdy	+	Każdy
HER2(+) nieluminalny		-	-	+	Każdy
Potrójnie ujemny/trójujemny		-	-	-	Każdy

Kolorem błękitnym zaznaczono populację docelową niniejszej analizy – rak piersi hormonowrażliwy bez nadekspresji HER2. Od niedawna spośród raka HER2-ujemnego wydziela się pacjentów z niską ekspresją HER2 (HER2-low).

2.1.1. Hormonowrażliwość raka piersi

Estrogen oraz progesteron są hormonami steroidowymi, które pełnią między innymi istotną rolę w prawidłowym rozwoju gruczołu piersiowego. Kompleksy tworzone przez hormony (estrogen lub progesteron) ze swoimi receptorami doprowadzają do zapoczątkowania szlaku sygnałowego, którego efektem jest podział komórek. W przypadku procesu nowotworowego dochodzi do nadekspresji receptorów dla hormonów steroidowych, co w konsekwencji prowadzi do niepohamowanego podziału komórek oraz powstawania guzów w piersi. Hormonowrażliwy rak piersi (HR+,) jest nowotworem reagującym na sygnał indukowany poprzez powstawanie kompleksu hormon–receptor hormonalny [6–9].

2.1.2. Status genu HER2

Ocena ekspresji białka receptorowego HER2 jest ważnym elementem w klasyfikowaniu i definiowaniu raka piersi. Obecność nadekspresji tego receptora ma istotne znaczenie rokownicze, a także wpływa na ścieżkę leczenia raka piersi. HER2 jest transbłonowym receptorem o właściwości kinazy tyrozynowej. Nadmierne powielenie (amplifikacja) genu HER2, prowadzi zazwyczaj do 10–100 krotnego zwiększenia liczby białek HER2 w komórce, przekładając się na zwiększenie nadekspresji receptora – taki nowotwór określa się wówczas jako HER2+. Zwiększona liczba receptorów HER2 doprowadza do szybszego wzrostu guza oraz agresywnego przebiegu nowotworu [10, 11].

2.1.3. Mutacja w genie ESR1

Pacjenci z rakiem piersi mogą również być sklasyfikowani w zależności od obecności zmian genetycznych, w tym m.in. w zależności od obecności lub braku mutacji w genie ESR1 (ang. *estrogen receptor 1*). Obecność mutacji aktywującej w genie ESR1 prowadzi do konstytutywnej tj. niezależnej od estrogenów aktywności transkrypcyjnej. **U pacjentów z rakiem piersi mutacja w genie ESR1 jest jednym z głównych czynników oporności na hormonoterapię (HTH, ang. hormone therapy)** [12–14].

Mutacja w genie ESR1 kodującym receptor estrogenowy alfa (ERα) stanowi jeden z kluczowych mechanizmów nabytej oporności na HTH u pacjentów z rakiem piersi. Presja selekcyjna wywierana przez leki stosowane w ramach standardowej HTH, a zwłaszcza inhibitory aromatazy (IA), prowadzi do mutacji w domenie wiążącej ligand ERα. Obecność mutacji ESR1 diametralnie zmienia biologię komórki nowotworowej. Aktywująca mutacja ESR1 może prowadzić do stałej aktywacji ERα, pomimo braku obecności liganda, którym jest estrogen, a także przyczynić się do zmian w szlaku sygnałowym stymulowanym za pośrednictwem ERα. Obecność nabytej w trakcie leczenia mutacji ESR1 prowadzi do niepohamowanego podziału komórek i wzrostu guza oraz przyczynia się do jego oporności na stosowane leczenie [14, 15].

Mutacja ESR1 ma niemal wyłącznie charakter nabyty [15, 16]. Obecność mutacji ESR1 jest rzadka u pacjentów z pierwotnym rakiem piersi (ok. 5%), natomiast odnotowuje się jej wysoką częstość występowania u chorych z przerzutowym rakiem piersi, którzy wcześniej stosowali HTH. Częstość występowania mutacji ESR1 wzrasta wraz z kolejnymi cyklami leczenia raka piersi. Szacuje się, że mutacja ta występuje nawet u połowy pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, u których wystąpiła progresja po leczeniu endokrynnym. Tym samym, **dłuższa ekspozycja na HTH zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji ESR1 u chorych z rakiem piersi** [12, 17–19].

Pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z aktywującą mutacją ESR1 mają gorsze rokowanie w porównaniu z chorymi bez tej mutacji tj. z ESR1 typu dzikiego [20]. Długotrwała ekspozycja na HTH u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi zwiększa ryzyko wystąpienia oporności na leczenie hormonalne [21, 22], co może prowadzić do szybszego postępu choroby oraz skrócenia czasu trwania leczenia [20, 23]. W metaanalizie Zhang 2024 wykazano, że u pacjentów z rakiem piersi obecność mutacji ESR1 w porównaniu z jej brakiem była związana z istotnie statystycznie wyższym (o 59%) ryzykiem zgonu (OS) oraz z istotnie statystycznie wyższym (o 34%) ryzykiem wystąpienia zgonu lub progresji choroby (PFS) [20].

Biopsja płynna, czyli analiza wolnokrążącego DNA nowotworowego (ctDNA, ang. *circulating tumour DNA*) jest zalecana jako metoda wykrywania obecności mutacji w genie ESR1 [24–26]. Biopsja płynna jest nieinwazyjną, łatwą oraz nieobciążającą pacjenta metodą, dzięki której możliwe jest wykrycie mutacji nieobecnych w pierwotnej biopsji tkanki [12, 15, 16]. Badanie w kierunku obecności mutacji ESR1 należy przeprowadzać po wystąpieniu każdej kolejnej progresji choroby, jeśli nie została ona wykryta wcześniej [23, 26]. Analiza ctDNA może posłużyć do podejmowania decyzji terapeutycznej, dotyczącej wdrożenia leczenia elacestrantem – terapią ukierunkowaną molekularnie na obecność tej mutacji [12, 24, 25].

2.2. Etiologia i patogeneza

Rak piersi (sutka) jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Zaburzenia rozrostowe mogą obejmować zmiany typu łagodnej lub atypowej hiperplazji, raka *in situ*, czy też raka naciekającego. Etiologia raka piersi w większości przypadków pozostaje niewyjaśniona. Znanych jest wiele czynników wpływających na jego rozwój, do których należą m.in. czynniki genetyczne i hormonalne, wiek, styl życia (Rysunek 1). U ¾ kobiet nie stwierdza się jednak obecności żadnego z czynników zwiększających ryzyko wystąpienia raka piersi. Przyczyny powstawania raka piersi u mężczyzn również nie są znane, natomiast zidentyfikowane czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi są takie same jak u kobiet [1, 4, 12, 27].

Rysunek 1.
Wybrane czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi [1, 4, 12, 27–31]

Czynniki genetyczne	•historia raka piersi w rodzinie •nosicielstwo mutacji BRCA 1 i BRCA 2 •występowanie mutacji w genach kodujących białka należące do szlaku PI3K/AKT/mTOR •występowanie mutacji w innych genach m.in. ATM, BARD1, CDH1, CHEK2, NF1, PALB2, PTEN, TP53 •Zespół Klinefeltera
Endogenne czynniki hormonalne	•wystąpienie pierwszej miesiączki <12. roku życia •menopauza >55. roku życia •macierzyństwo >30. roku życia •brak potomstwa
Egzogenne czynniki hormonalne	•stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, które zawierają estrogen •długotrwała hormonalna terapia zastępcza •zaburzenia pracy wątroby oraz przyjmowanie leków hormonalnych (u mężczyzn)
Wiek	•wiek powyżej 35 lat, a zwłaszcza wiek pomenopauzalny tj. 50–70 lat
Dieta	•spożywanie tłuszczy zwierzęcych w dużej ilości •spożywanie alkoholu
Wysoka masa ciała	•otyłość

2.3. Epidemiologia

Rak piersi stanowi jeden z najczęściej występujących nowotworów na świecie: w 2022 roku rozpoznano około 2,3 mln nowych przypadków, co czyni go najczęstszym nowotworem u kobiet i drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem ogółem. Mimo postępów terapii rokowanie nadal bywa niekorzystne, zwłaszcza w zaawansowanej chorobie, a rak piersi pozostaje najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych u kobiet na świecie.

2.3.1. Świat i Europa

CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z danymi pochodzącymi z bazy GLOBOCAN w 2022 roku 5-letnia chorobowość na raka piersi na świecie wynosiła niemal 8,2 mln osób, w tym blisko 2,3 mln osób w Europie (Tabela 2) [32].

Według danych EUROCARE-6 w 2010 roku w całej Europie odnotowano 3,8 mln przypadków raka piersi, a w 2020 roku odnotowano ponad 5,5 mln przypadków tego nowotworu. Zgodnie z danymi EUROCARE-6 z 2020 roku, większość chorych na raka piersi miało ≥55 lat (Tabela 3) [33].

Tabela 2.
Rozpowszechnienie raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [32]

Region	1-roczna chorobowość		3-letnia chorobowość		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków na 100 tys.	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków na 100 tys.	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków na 100 tys.
Europa	510 807	132,2	1 456 469	377,0	2 296 495	594,5
Świat	1 871 979	47,9	5 255 780	134,3	8 178 393	209,0

ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). Brak danych dla płci męskiej.

Tabela 3.
Liczba przypadków raka piersi oraz surowy wskaźnik chorobowości raka piersi na 100 tys. w poszczególnych grupach wiekowych kobiet w Europie w 2020 roku (EUROCARE-6) [33]

Płeć	Liczba przypadków (tys.)	Surowy wskaźnik chorobowości raka piersi na 100 tys. w poszczególnych grupach wiekowych				
		0–54	55–64	65–74	75+	Liczba przypadków ogółem
Żeńska	5,539	560	3,638	6,163	6,518	2,270

ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). Brak danych dla płci męskiej.

ZAPADALNOŚĆ

Dane epidemiologiczne zebrane w ramach bazy GLOBOCAN wskazują, że **rak piersi w 2022 roku był drugim spośród najczęściej występujących na świecie nowotworów w populacji ogólnej**. Ponadto, rak piersi był najczęściej występującym nowotworem w globalnej populacji żeńskiej. Według danych GLOBOCAN w 2022 roku rak piersi był zarówno pierwszym najczęściej występującym nowotworem w europejskiej populacji ogólnej, jak i w europejskiej populacji żeńskiej [32].

Według danych GLOBOCAN, w 2022 roku na świecie zarejestrowano blisko 2,3 mln nowych przypadków raka piersi u kobiet (w tym blisko 560 tys. nowych przypadków tego nowotworu w Europie). Europejski współczynnik zachorowalności był wyższy niż współczynnik zachorowalności na świecie (75,6 / 100 tys. w porównaniu z 46,8 / 100 tys.; Tabela 4) [32].

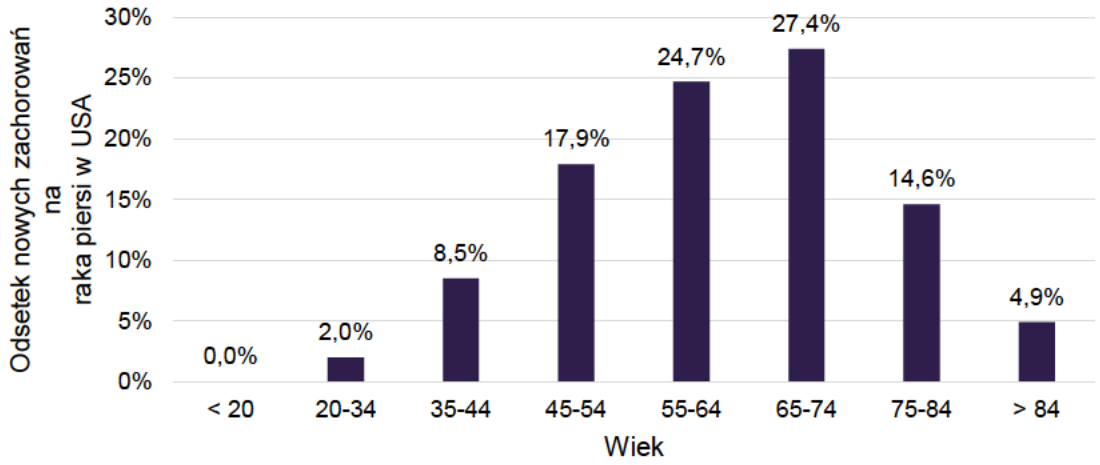
Analiza szczegółowych danych, pochodzących z amerykańskiego rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and Results Program*) dla lat 2018–2022 wskazuje, że najczęściej diagnozuje się raka piersi u pacjentów w przedziale wiekowym od 65 do 74 lat, a następnie a przedziale wiekowym od 55 do 64 lat (Wykres 1). Mediana wieku, w którym diagnozowany jest rak piersi to 63 lata [34].

Tabela 4.
Zapadalność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [32]

Region	Liczba przypadków	ASR
Europa	557 532	75,6
Świat	2 296 840	46,8

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności (ang. *age-standardized ratio*); ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). Brak danych dla płci męskiej.

Wykres 1.
Odsetek nowych zachorowań na raka piersi w USA w latach 2018–2022 z podziałem na grupy wiekowe (SEER) [34]



UMIERALNOŚĆ

Dane epidemiologiczne zebrane w ramach bazy GLOBOCAN wskazują, że rak piersi w 2022 roku był czwartą na świecie przyczyną zgonów z powodu nowotworu w populacji ogólnej, a także pierwszą przyczyną zgonów w globalnej populacji żeńskiej. W 2022 roku rak piersi był trzecią przyczyną zgonów z powodu nowotworu w europejskiej populacji ogólnej oraz pierwszą przyczyną zgonów w europejskiej populacji żeńskiej [32].

Według danych GLOBOCAN w 2022 roku na świecie odnotowano blisko 670 tys. zgonów z powodu raka piersi (w tym blisko 145 tys. zgonów spowodowanych tym nowotworem w Europie). Europejski współczynnik umieralności był wyższy niż współczynnik na świecie (14,6 / 100 tys. w porównaniu z 12,7 / 100 tys.; Tabela 5) [32].

Tabela 5.
Umieralność z powodu raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [32]

Region	Liczba przypadków	ASR
Europa	144 439	14,6
Świat	666 103	12,7

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności (ang. *age-standardized ratio*); ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). Brak danych dla płci męskiej.

2.3.2. Polska

CHOROBOWOŚĆ

Według danych GLOBOCAN w 2022 roku 5-letnia chorobowość na raka piersi w Polsce wynosiła nieco ponad 100 tys. (Tabela 6) [32].

Tabela 6.
Rozpowszechnienie raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Polsce (GLOBOCAN 2022) [32]

Region	1-roczna chorobowość		3-letnia chorobowość		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków na 100 tys.	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków na 100 tys.	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków na 100 tys.
Polska	22 122	113,7	63 283	325,3	100 017	514,1

ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*).

ZAPADALNOŚĆ

Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi, pochodzącymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w Polsce w 2023 roku rozpoznano blisko 22 tys. nowych przypadków raka piersi. Przeważająca większość nowych przypadków tego nowotworu wystąpiła u kobiet (Tabela 7) [35]. Niemal wszystkie zachorowania na raka piersi w 2023 roku stanowiły zachorowania w grupie wiekowej od 30 do 85+ lat. Nowotwór ten rzadko dotyka pacjentów <30. roku życia. W 2023 roku szczyt zachorowań na raka piersi przypadał na grupę wiekową obejmującą osoby w wieku od 60 do 69 lat (Wykres 2) [35].

Rak piersi był najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w 2023 roku i stanowił blisko 23% spośród wszystkich zarejestrowanych nowotworów złośliwych u kobiet (Wykres 3). W 2023 roku standaryzowana zachorowalność na nowotwory złośliwe piersi wynosiła 103,8 / 100 tys. Rak piersi był najczęstszym nowotworem w populacji młodych kobiet, kobiet w średnim wieku oraz kobiet powyżej 65. roku życia i stanowił on odpowiednio 27%, 30% oraz 18% zachorowań na nowotwory w tych grupach wiekowych (Wykres 4) [36].

Dane epidemiologiczne zebrane w ramach bazy GLOBOCAN wskazują, że w Polsce w 2022 roku zarejestrowano blisko 24,5 tys. nowych przypadków raka piersi u kobiet (współczynnik zachorowalności 66,0 / 100 tys.; Tabela 8) [32].

Tabela 7.
Zapadalność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet i mężczyzn w Polsce (KRN 2023) [35]

Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
Liczba przypadków	ASE	Liczba przypadków	ASE	Liczba przypadków	ASE
21 716	103,83	208	1,32	21 924	57,36

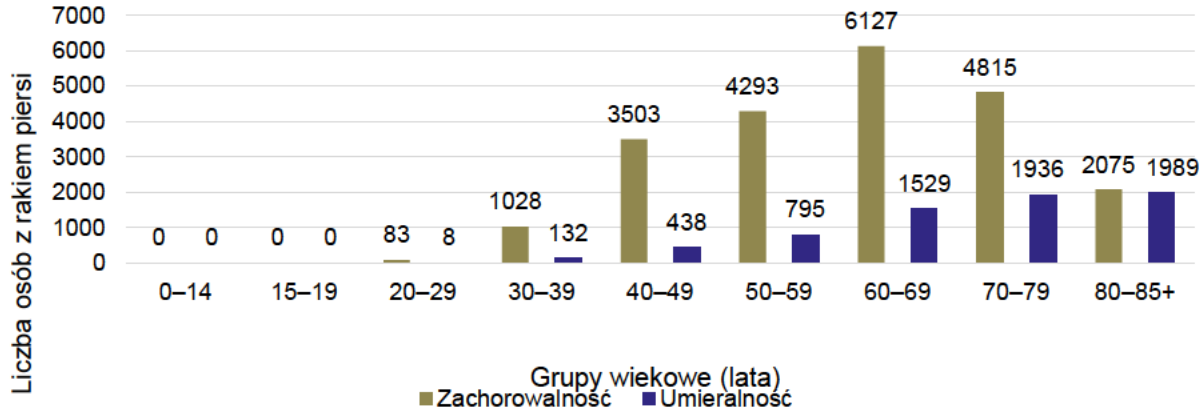
ASE – współczynnik standaryzowany na populację europejską (ang. *european standard population*); ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*).

Tabela 8.
Zapadalność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Polsce (GLOBOCAN 2022) [32]

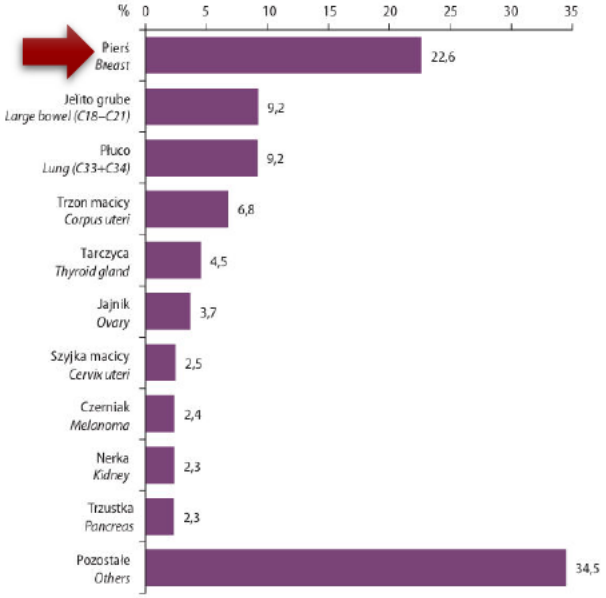
Region	Liczba przypadków	ASR
Polska	24 418	66,0

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności (ang. *age-standardized ratio*); ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*).

Wykres 2.
Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych (KRN 2023) [35]

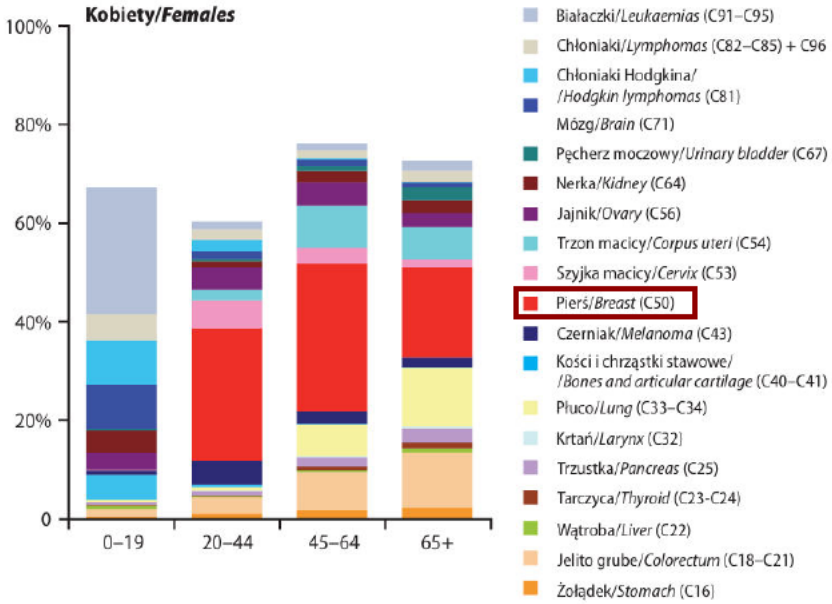


Wykres 3.
Struktura zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet* w Polsce w 2023 roku (Didkowska 2025) [36]



* U mężczyzn rak piersi występuje bardzo rzadko (w 2023 roku odnotowano 208 takich przypadków oraz 70 zgonów).
Źródło wykresu: Didkowska 2025 [36].

Wykres 4.
Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce u kobiet według grup wiekowych (Didkowska 2025) [36]



Źródło wykresu: Didkowska 2025 [36].

UMIERALNOŚĆ

W Polsce w 2023 roku rak piersi był drugim (po raku płuca) nowotworem o najwyższym odsetku zgonów i stanowił blisko 15% spośród wszystkich odnotowanych zgonów nowotworowych u kobiet (Wykres 5). Standaryzowany współczynnik umieralności z powodu raka piersi wynosił 34,7 / 100 tys. Rak piersi stanowił przyczynę 28% zgonów z powodu nowotworów w populacji młodych kobiet. U kobiet w średnim wieku odpowiadał on za 19% zgonów, a w grupie kobiet powyżej 65. roku życia zgony z powodu raka piersi stanowiły 13% zgonów nowotworowych (Wykres 6) [36].

Dane epidemiologiczne z KRN wskazują, że z powodu raka piersi w 2023 roku zmarło blisko 7 tys. osób (Tabela 9). Największa liczba zgonów z powodu tego nowotworu w 2023 roku została odnotowana u chorych w wieku od 80 do 85+ lat [1].

Zgodnie z danymi pochodzącymi z bazy GLOBOCAN, w 2022 roku w Polsce odnotowano blisko 9 tys. zgonów z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 17,4 / 100 tys.; Tabela 10) [32].

Tabela 9.
Umieralność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet i mężczyzn w Polsce (KRN 2023) [35]

Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
Liczba przypadków	ASE	Liczba przypadków	ASE	Liczba przypadków	ASE
6 757	31,53	70	0,52	6 827	18,80

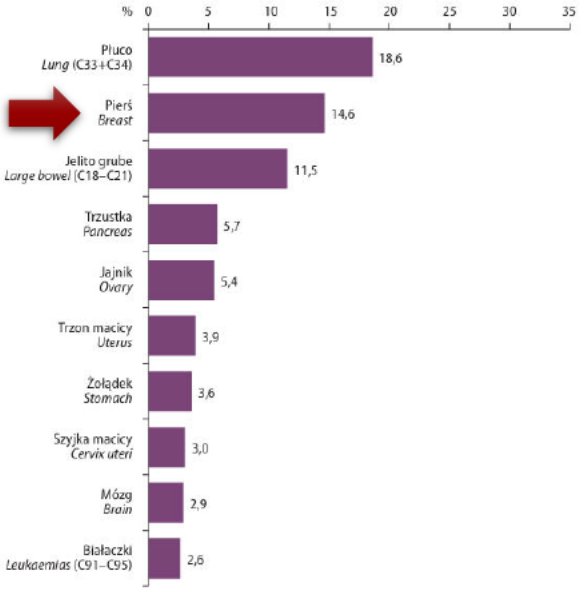
ASE – współczynnik standaryzowany na populację europejską (ang. *European standard population*); ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*).

Tabela 10.
Zapadalność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Polsce (GLOBOCAN 2022) [32]

Region	Liczba przypadków	ASR
Polska	24 418	66,0

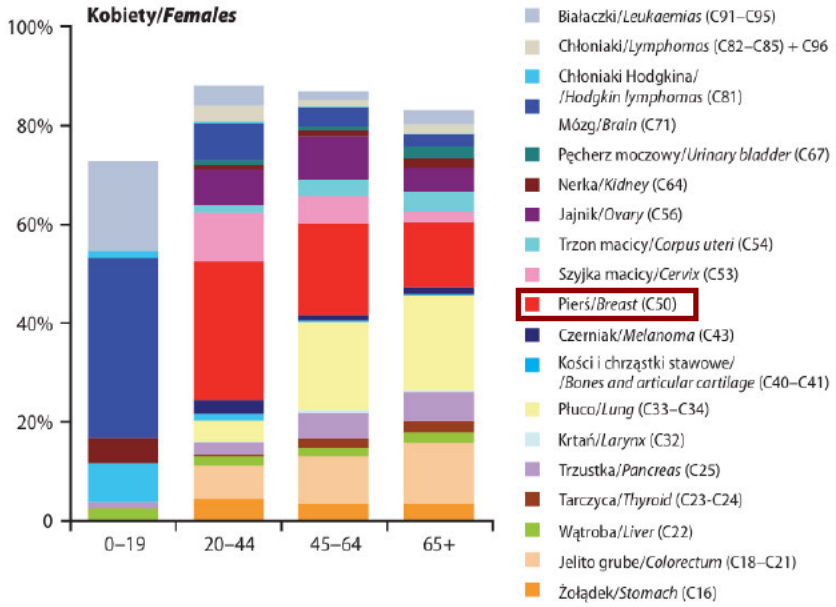
ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności (ang. *age-standardized ratio*); ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*).

Wykres 5.
Struktura zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet* w Polsce w 2023 roku (Didkowska 2025) [36]



* U mężczyzn rak piersi występuje bardzo rzadko (w 2023 roku odnotowano 208 takich przypadków oraz 70 zgonów).
Źródło wykresu: Didkowska 2025 [36].

Wykres 6.
Struktura zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce u kobiet według grup wiekowych (Didkowska 2025) [36]

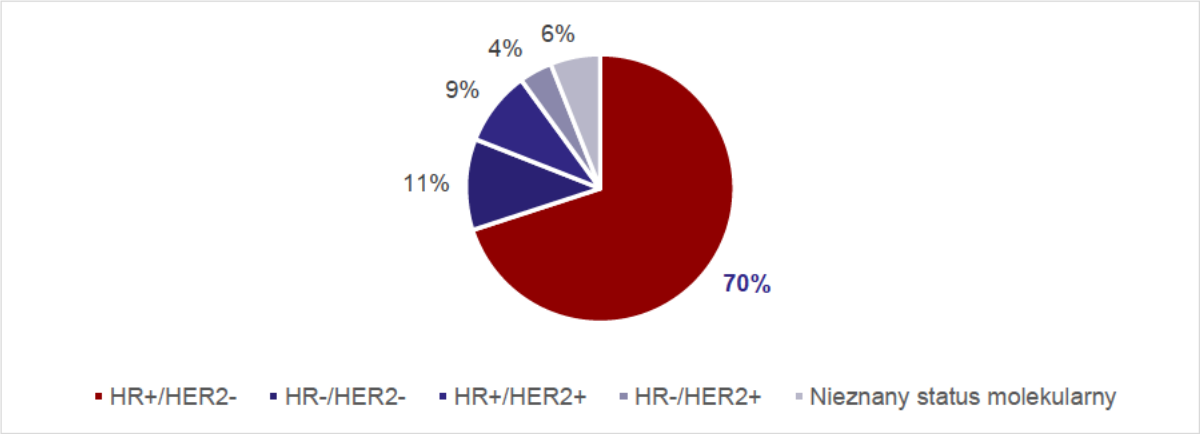


Źródło wykresu: Didkowska 2025 [36].

RAK HORMONOWRAŻLIWY BEZ NADEKSPRESJI HER2

Rak ER+PR- (obecność tylko receptora/nadekspresja receptora ER) występuje w około 7–13% przypadków raka piersi. Z kolei rak ER-PR+ (obecność tylko receptora/nadekspresja receptora PR) stanowi około 1–4% przypadków raka piersi. Rak ER+PR+ (obecność obu receptorów/ich nadekspresja) występuje w około 60–66% przypadkach raka piersi [6, 7]. Według różnych źródeł chorzy bez nadekspresji HER2 stanowią około 70–90% przypadków. **Rak HR+ HER2- jest najczęstszym podtypem raka piersi. Pacjenci z obecnością receptorów estrogenowych lub progesteronowych (ER+/PR+) oraz jednoczesnym brakiem nadekspresji HER2 stanowią około 70% chorych z rakiem piersi** (Wykres 7) [5, 37–40].

Wykres 7.
Częstość występowania raka piersi w zależności od jego statusu molekularnego – receptory steroidowe oraz obecność nadekspresji HER2 (SEER 2018–2022) [40]



CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA MUTACJI ESR1

Długotrwałe stosowanie HTH u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi zwiększa ryzyko wystąpienia oporności na leczenie hormonalne [21, 22], ponieważ **dłuższa ekspozycja na HTH zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji ESR1** [41–43].

Szczegółowe dane dotyczące szacowania populacji docelowej zostały opisane w ramach analizy wpływu na budżet (BIA), stanowiącej element raportu HTA.

2.4. Rozpoznanie i proces diagostyczny

2.4.1. Diagnostyka podstawowa

Rak piersi może przez dłuższy czas pozostawać bezobjawowy, a do jego rozpoznania najczęściej dochodzi, gdy pacjent zauważy obecność guzka lub zmian skórnych w obrębie piersi [1, 4].

Metody diagnostyczne, które służą rozpoznaniu raka piersi można zaliczyć do:

- diagnostyki obrazowej (w tym metod przesiewowych – *skrining*) oraz
- diagnostyki molekularnej [1, 4].

Badania obrazowe, patomorfologiczne i laboratoryjne są przeprowadzane w ramach diagnostyki podstawowej (Tabela 11) [1, 4]. Rozpoznanie raka piersi opiera się na badaniu lekarskim oraz wynikach badań obrazowych i jest potwierdzone oceną histopatologiczną [12].

Tabela 11.
Metody stosowane w ramach diagnostyki podstawowej raka piersi [1, 4]

Metody	Charakterystyka
Badania obrazowe	• Mammografia (MMG) – podstawowe badanie mające na celu rozpoznanie raka piersi. Badanie MG wykonuje się w dwóch podstawowych projekcjach (skośnej i górno-dolnej); • Ultrasonografia (USG) – badanie uzupełniające do MMG, umożliwia rozpoznanie torbieli i włókniako-gruczolaków. Jest przydatne do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (u młodych kobiet), u których ocena mammograficzna jest trudna; • Rezonans magnetyczny (MRI, ang. *magnetic resonace imaging*) – badanie wykazujące największą czułość (ok.95%), jednak jego miejsce w standardowym postepowaniu diagnostycznym nie zostało ostatecznie ustalone. Wyjątek stanowią pacjenci należący do grupy dużego / bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (np. nosiciele genów BRCA 1 i BRCA 2) oraz kobiety z podejrzeniem raka piersi poddane w przeszłości zabiegom plastycznym dotyczącym piersi (np. implantacja protezy). Rola MRI stopniowo ulega zwiększeniu, głównie w ocenie rozległości naciekania nowotworu, szczególnie gdy wyniki MMG i USG są rozbieżne. Pod uwagę bierze się również zastosowanie MRI do różnicowania wznowy miejscowej i nietypowych zmian popromiennych.
Badania patomorfologiczne	• Badania umożliwiające dokonanie klasyfikacji histologicznej raka piersi na raki przedinwazyjne (stanowiące ok. 20%) i raki inwazyjne tj. naciekające (stanowiące ok.80%).
Badania laboratoryjne	• Morfologia krwi z rozmazem – podstawowe badania biochemiczne (m.in. określające wydolność wątroby i nerek oraz stężenia wapnia i fosfatazy alkalicznej); • Markery surowicze (np.CA 15-3 lub CEA) w rozpoznawaniu raka piersi nie mają ustalonej roli (ich oznaczanie nie jest zalecane w rutynowej praktyce klinicznej).

2.4.2. Diagnostyka molekularna, w tym diagnostyka obecności mutacji w genie ESR1

Po potwierdzeniu obecności komórek nowotworowych, niezbędne jest przeprowadzenie badań molekularnych, które umożliwiają rozróżnienie podtypów raka piersi oraz identyfikację poszczególnych mutacji genetycznych [4, 12].

EKSPRESJA RECEPTORÓW HORMONÓW STEROIDOWYCH

Metodą immunohistochemiczną (IHC) ocenia się ekspresję receptorów hormonów steroidowych (ER, PgR) w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie. Możliwe jest również przeprowadzenie oceny materiału biologicznego metodą immunopatologiczną w utrwalonych w alkoholu preparatach cytologicznych, natomiast jest to mniej wiarygodne badanie, przeprowadzane w przypadku braku możliwości uzyskania materiału tkankowego. W opisie wyniku badania należy podać odsetek oraz siłę wybarwienia jąder komórek nowotworowych z dodatnim odczynem. Wyniki można również przedstawić posługując się skalą Allreda (0–8) [4].

NADEKSPRESJA HER2

Ekspresję genu HER2 ocenia się wyłącznie w materiale tkankowym metodą IHC. W ocenie HER2 przy użyciu IHC stosuje się 4-stopniową skalę (0, 1+, 2+, 3+). Klinicznie:

- wynik 0 i 1+ jest wynikiem ujemnym (HER2-),
- wynik 3+ jest dodatni (HER2+),
- natomiast wynik 2+ ma wartość graniczną i wymaga dalszego postępowania diagnostycznego [4].

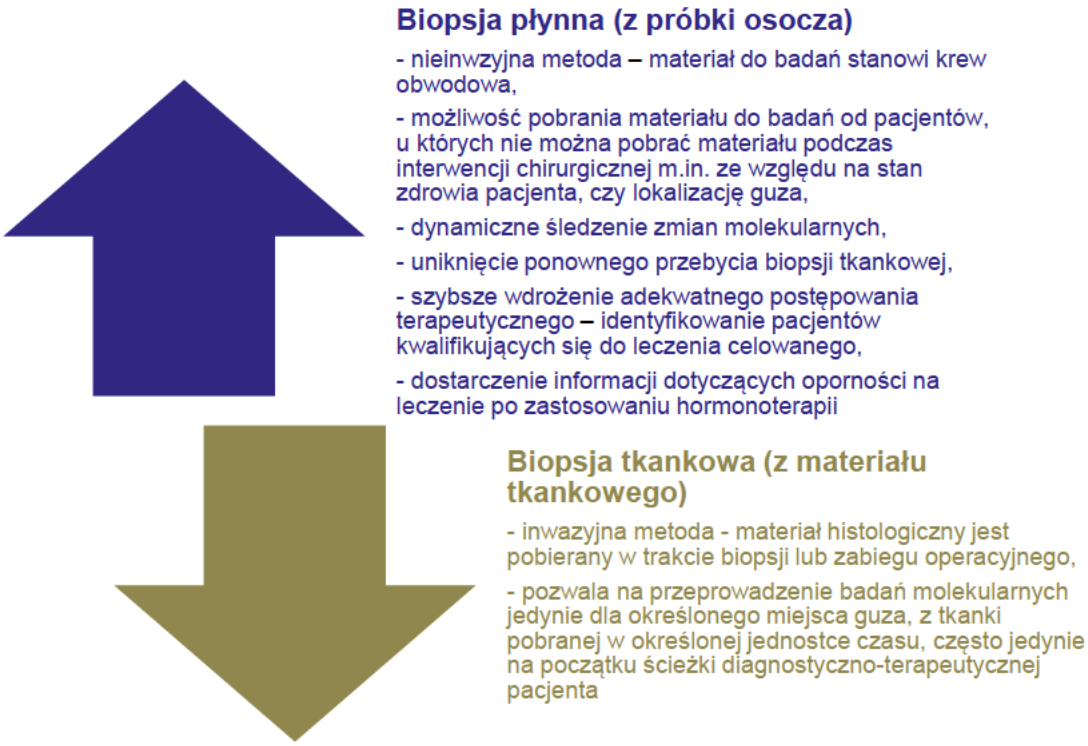
Niejednoznaczne wyniki oceny nadekspresji genu HER2 (tj. 2+) muszą zawsze zostać zweryfikowane. W tym celu wykorzystywana jest metoda hybrydyzacji *in situ* (ISH, ang. *in situ hybridization*) lub metoda fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* – FISH [4, 12, 44, 45].

Od niedawna, wraz z dostępem do dedykowanego leczenia, zaczęto wyróżniać grupę pacjentów z niską ekspresją HER2 – HER2-*low*. U chorych o statusie HER2-*low* w badaniu ISH ekspresja receptora HER2 jest na poziomie 1+ lub 2+, a wynik badania ISH jest negatywny tj. nie ma dodatkowych kopii genów HER2 w komórce nowotworowej [46].

MUTACJE W GENACH ORAZ METODA ICH POTWIERDZENIA

Biopsja tkankowa i biopsja płynna umożliwiają pobranie materiału do badań molekularnych. Biopsja tkankowa była dotychczas jedną ze standardowych procedur w diagnostyce onkologicznej. **Biopsja płynna odgrywa w onkologii coraz większą rolę i wykazuje szereg przewag nad biopsją tkankową** (Rysunek 2) [1, 12, 47–49].

Rysunek 2.
Porównanie biopsji płynnej i biopsji tkankowej (opracowanie własne na podstawie [12, 47–49])



Płynna biopsja – analiza krążącego DNA nowotworowego (ctDNA ang. *circulating tumour DNA*) stanowi nieinwazyjną, nieobciążającą pacjenta i wartościową metodę diagnostyczną w raku piersi, umożliwiającą wdrożenie skutecznego leczenia. Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka rekomenduje ctDNA jako metodę dedykowaną do wykrywania obecności mutacji ESR1 u pacjentów z rakiem piersi [12].

Analiza ctDNA to procedura nieinwazyjna i nieobciążająca chorego. Materiał do badań stanowi krew obwodowa pobrana od pacjenta. Wykonanie biopsji płynnej pozwala uniknąć konieczności pobierania od pacjenta materiału histologicznego do badań metodą biopsji z obszaru gruczołu sutkowego (tj. biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub gruboigłowa, w tym biopsja próżniowa zwana inaczej mammotomiczną), czy w trakcie zabiegu operacyjnego. **Analiza ctDNA pozwala również uniknąć przebycia ponownej biopsji tkankowej w przypadku wystąpienia progresji choroby** [1, 12, 47–49].

Biopsja płynna pozwala na określenie przyczyny oporności na leczenie po hormonoterapii (HTH) oraz umożliwia wdrożenie adekwatnego postępowania terapeutycznego u pacjentów z rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia celowanego [12, 49]. U pacjentów z rakiem piersi u których doszło do progresji choroby po HTH rekomenduje się wykonanie badania w kierunku obecności mutacji ESR1 (Rysunek 3) [12, 24, 26]. Mutacja ESR1 ma niemal wyłącznie charakter nabyty [15, 16]. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej zaleca się rutynowe wykonywanie badań w kierunku obecności mutacji ESR1 po każdej kolejnej progresji choroby u pacjentów z rakiem piersi leczonych HTH (jeśli nie została ona wykryta wcześniej) [24–26]. Analiza w kierunku mutacji ESR1 powinna obejmować co najmniej

mutacje *hot-spot* w domenie wiążącej ligand genu ESR1 – Y537S/N/C i D538G [12]. Obecność mutacji ESR1 jest markerem predykcyjnym, umożliwiającym zastosowanie leczenia celowanego elacestrantem [12, 24, 25].

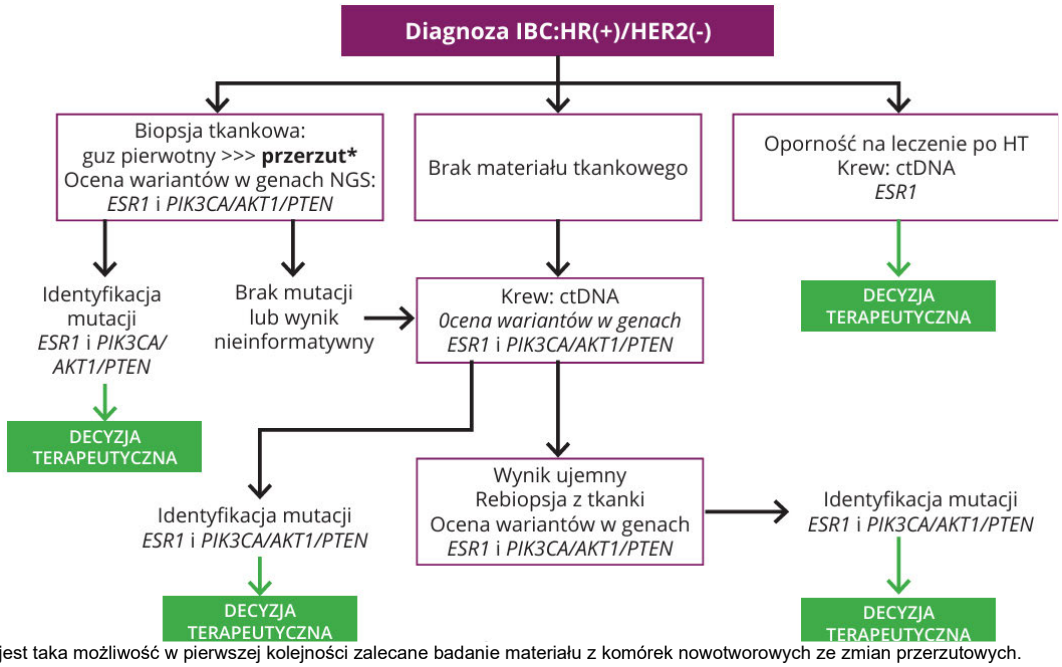
Analiza ctDNA odzwierciedla heterogenność całego nowotworu. Biopsja płynna umożliwia ocenę materiału genetycznego pochodzącego zarówno z guza pierwotnego, jak i przerzutów i pozwala na dynamiczne śledzenie zmian molekularnych u pacjentów z rakiem piersi. Natomiast izolacja DNA z materiału tkankowego pozwala jedynie na przeprowadzenie badań molekularnych dla określonego miejsca guza, z tkanki pobranej w określonej jednostce czasu, często jedynie na początku ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej pacjenta [12, 47, 48].

Tkanka nowotworowa jest heterogenna, a różne części guza mogą zawierać różne mutacje, dlatego próbka tkankowa — nawet pobrana z miejsca przerzutowego — może nie obejmować tej części guza, w której występuje mutacja w genie ESR1.

Ponieważ mutacja ESR1 pojawia się u chorych z progresją po leczeniu hormonalnym, materiał tkankowy pobrany na początku ścieżki diagnostycznej (czyli materiał archiwalny) nie jest odpowiedni do jej wykrywania. Aby prawidłowo oznaczyć ESR1 u pacjenta, u którego rozważa się leczenie celowane, konieczne byłoby pobranie świeżej biopsji tkankowej w momencie progresji choroby, co wiąże się z dodatkowymi kosztami i ryzykiem działań niepożądanych u pacjenta.

Znaczną zaletą płynnej biopsji jest również możliwość pobrania materiału do badań genetycznych u chorych, u których kondycja zdrowotna nie pozwala na chirurgiczne pobranie materiału lub w przypadku lokalizacji guza utrudniającej chirurgiczne pobranie tkanki [47, 48].

Rysunek 3.
Algorytm diagnostyczny w raku piersi [12]



* Jeśli jest taka możliwość w pierwszej kolejności zalecane badanie materiału z komórek nowotworowych ze zmian przerzutowych.
HER2(-) – komórki nowotworowe z ujemnym wynikiem dla obecności receptorów ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2; HR(+) – dodatni pod względem receptorów estrogenowych i progesteronowych lub tylko estrogenowych; HT – terapia antyestrogenowa; IBC – inwazyjny rak piersi.

Źródło grafiki: PTGC 2026 [12].

W badaniu plasmaMATCH (Turner 2020) wykazano, że ctDNA wykazuje dokładność (ang. *accuracy*), pozwalającą na wdrożenie biopsji płynnej do rutynowej praktyki klinicznej. Wskazano również, że wysoka czułość (ang. *sensitivity*) analizy ctDNA kwestionowała konieczność rutynowego wykonywania biopsji tkankowej u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, którzy przebyli już leczenie. Tym samym, biopsja płynna pozwala w szybki i nieobciążający pacjenta sposób wykryć obecność mutacji [49].

Należy podkreślić, że mutacje takie, jak np. BRCA ½ czy PIK3CA można wykryć u pacjenta już w momencie diagnozy raka piersi [4], podczas, gdy **mutacja ESR1 ma niemal wyłącznie charakter nabyty** [15, 16]. Z tego powodu ważne jest wykonywanie badań w kierunku obecności tej mutacji po każdej kolejnej progresji choroby (jeśli mutacja ta nie została wykryta na wcześniejszych etapach leczenia) u pacjentów z rakiem piersi, którzy stosowali leczenie endokrynne [24–26], ponieważ **dłuższa ekspozycja na tego rodzaju terapię znacznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji ESR1** [12, 17–19].

Przy zastosowaniu zwalidowanej metody mutacje ESR1 w biopsji płynnej mogą być wiarygodnie wykrywane za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (NGS) lub cyfrowej PCR kropelkowej (ddPCR). Zarówno NGS, jak i ddPCR cechują się wysoką czułością i wysoką swoistością, pod warunkiem właściwego postępowania z próbką oraz stosowania przez laboratoria zwalidowanych procedur metodologicznych. Inne metody oparte na PCR, takie jak ilościowa lub real-time PCR (qPCR/RT-PCR), mają ograniczenia pod względem swoistości i czułości w wykrywaniu mutacji ESR1 w biopsji płynnej.

Ze względu na systematycznie wzrastającą liczbę markerów, metodą diagnostyki raka piersi z wyboru staje się **sekwencjonowanie NGS**. Sugeruje się wybieranie paneli o jak najszerszym zakresie badanych genów. W przypadku testów PCR wymagane jest zastosowanie testu pokrywającego wszystkie warianty istotne klinicznie wymienione w danej Charakterystyce Produktu Leczniczego [12].

Polscy eksperci kliniczni oraz pacjenci zwracają uwagę na wysoce niezaspokojoną potrzebę medyczną dotyczącą refundowania w Polsce badań molekularnych, które zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej są zalecane i powinny być wykonywane u pacjentów z rakiem piersi [47, 48, 50, 51]**.**

Obecność aktywującej mutacji ESR1 stanowi kluczowy czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie elacestrantem, dlatego badania molekularne mają zasadnicze znaczenie dla zidentyfikowania konkretnej grupy pacjentów, którzy odniosą korzyści kliniczne wynikające ze stosowania produktu leczniczego Orserdu®. Dzięki precyzyjnemu wykrywaniu mutacji ESR1 badania molekularne pozwalają na zastosowanie terapii elacestrantem u odpowiedniej grupy pacjentów, co pozwala zmaksymalizować skuteczność terapii i poprawić ich rokowanie. Prawidłowa i terminowa identyfikacja pacjentów z aktywującą mutacją ESR1, którzy kwalifikują się do leczenia celowanego elacestrantem jest zatem kluczowa.

2.4.3. Stan sprawności pacjenta i ocena zaawansowania choroby

Określenie stanu sprawności pacjenta wg skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, znana również jako skala WHO Zubroda) jest jednym z istotnych elementów diagnostyki raka piersi, który wpływa na wybór właściwego leczenia (Tabela 33, Aneks A) [52]. Pacjenci kwalifikowani obecnie do leczenia w ramach programu lekowego B.9.FM muszą mieć stan sprawności w zakresie 0–1 lub 0–2 w zależności od terapii.

Ocena zaawansowania raka piersi jest ważnym elementem potrzebnym do kwalifikacji pacjenta do odpowiedniej metody leczenia. Obecnie stosowana klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi opiera się na systemie TNM (Tabela 34, Aneks B), który uwzględnia łączną ocenę 3 cech rozpoznania:

- cecha T (ang. *tumor*) – guz pierwotny,
- cecha N (ang. *nodes*) – regionalne węzły chłonne,
- cecha M (ang. *metastasis*) – regionalne / odległe umiejscowienie przerzutów [4].

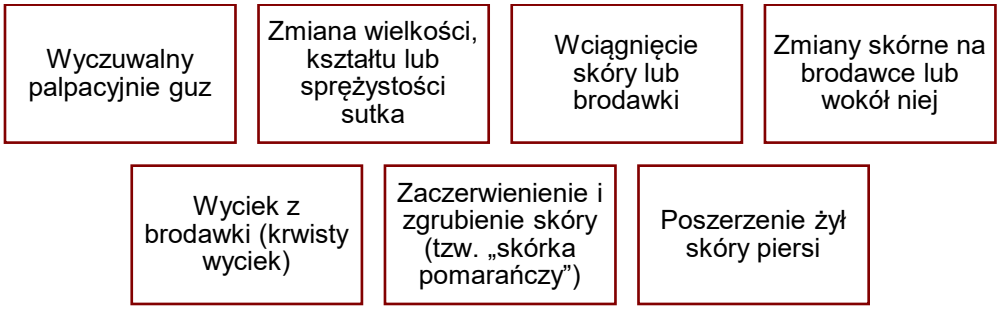
Określenie cech TNM umożliwia zaklasyfikowanie chorego do odpowiedniego stopnia zaawansowania anatomicznego nowotworu (Tabela 35, Aneks A). Wyróżnia się 5 głównych stopni zaawansowania raka piersi:

- stopień 0 (*in situ*),
- stopień I (A i B) – nazywany również stopniem miejscowym,
- stopień II (A i B) – nazywany również stopniem regionalnym wczesnym (przerzuty w 1–3 węzłach chłonnych),
- stopień III (A, B, C) – nazywany również stopniem regionalnym późnym (przerzuty w co najmniej 4 węzłach chłonnych), który może podlegać leczeniu operacyjnemu (operacyjny / resekcyjny) lub nie podlega leczeniu operacyjnemu (nieoperacyjny / nieresekcyjny),
- stopień IV – nazywany stopniem uogólnionym lub rozsianym (stopniem z występowaniem przerzutów odległych) [1, 4].

2.5. Przebieg choroby

Objawy raka piersi zależą od stadium zaawansowania choroby (Rysunek 4). Nowotwór w początkowym okresie może być asymptomatyczny, a szybkość rozrostu nowotworowego jest uzależniona od cech biologicznych danego nowotworu. Może on rozrastać się powoli, rozwijać się miejscowo i doprowadzać do zniszczenia gruczołu, wystąpienia owrzodzeń, martwicy tkanek. W sytuacji wystąpienia zakażenia bądź pojawienia się masywnego krwawienia może dochodzić do szybkiego zgonu. Gdy pacjent żyje dłużej, występują u niego przerzuty odległe. Należy mieć na uwadze, że rak piersi niepoddany leczeniu nieuchronnie doprowadza do zgonu pacjenta [1].

Rysunek 4.
Objawy raka piersi [1]



2.6. Rokowanie

Mimo, że terapie stosowane w pierwszej linii leczenia raka piersi przyczyniły się do przedłużenia przeżycia całkowitego u tych chorych [13, 53], zgodnie z danymi GLOBOCAN 2022 rak piersi nadal stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu nowotworu w populacji ogólnej i pierwszą przyczynę zgonów w globalnej populacji żeńskiej [36]. U pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi 5-letnie przeżycie wynosi 36% [40, 54, 55].

Leczenie hormonalne (endokrynne) stosowane w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 jako standard postępowania terapeutycznego doprowadziło do wydłużenia ekspozycji na hormonoterapię w zaawansowanym/przerzutowym stadium raka piersi. Mimo postępów terapeutycznych wynikających z dodania inhibitora CDK4/6 do hormonoterapii, u pacjentów ostatecznie dochodzi do progresji choroby. Około 20% pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi doświadcza szybkiej progresji podczas leczenia endokrynnego i CDK4/6i i prawdopodobnie nie odniesie korzyści z dalszej hormonoterapii. Pozostali pacjenci wykazują chorobę hormonowrażliwą i kwalifikują się do dalszych schematów opartych na hormonoterapii. Z czasem jednak rozwinie się u nich oporność na leczenie endokrynne + CDK4/6i.

Zidentyfikowano kilka mechanizmów molekularnych leżących u podłoża nabytej oporności na hormonoterapię, w tym nabyte mutacje w genie ESR1, który koduje receptor estrogenowy alfa (ERα). Nabycie mutacji ESR1 u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi ER+/HER2- występuje niemal wyłącznie po leczeniu inhibitorem aromatazy (AI) i pojawia się częściej przy dłuższej ekspozycji na hormonoterapię. Około 40–50% pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem aromatazy ma mutację ESR1 w momencie progresji choroby. W związku z tym wyodrębniła się nowa populacja pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi ER+/HER2- z mutacją w genie ESR1. Ta grupa chorych charakteryzuje się szybszą progresją choroby i gorszym przeżyciem niż pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi ER+/HER2- bez mutacji ESR1.

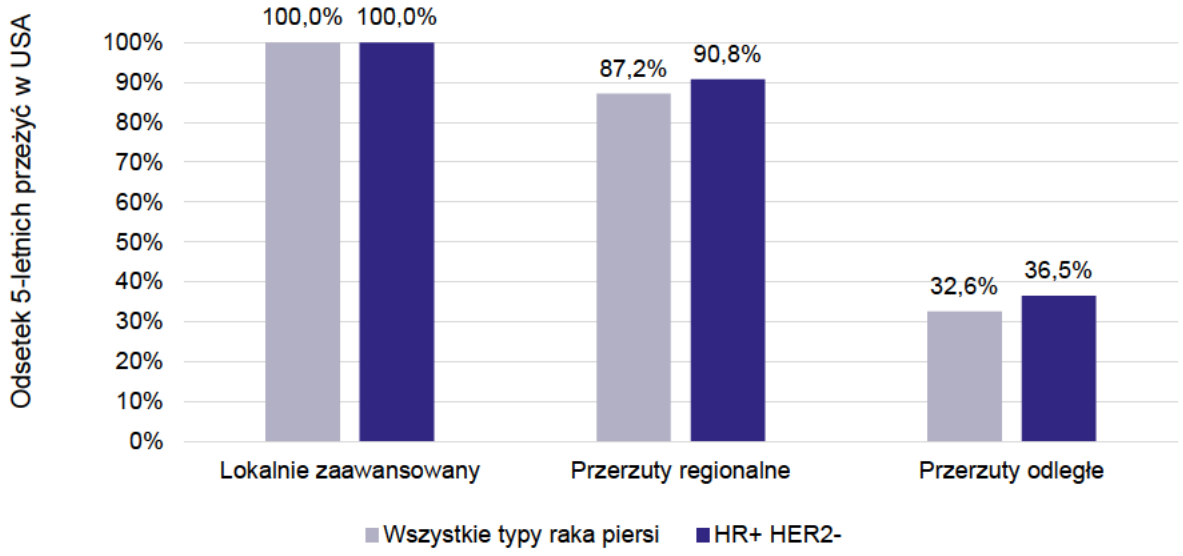
Mutacja ESR1 jest biomarkerem prognostycznym, którego obecność u pacjentów z rakiem piersi jest związana z większym obciążeniem klinicznym. **Rokowanie u pacjentów z mutacją ESR1 jest gorsze w porównaniu z rokowaniem u chorych bez tej mutacji tj. z ESR1 typu dzikiego** [20, 23].

Obecność nabytej aktywującej mutacji ESR1 prowadzi do niepohamowanego podziału komórek oraz wzrostu guza i jest kluczową przyczyną oporności na leczenie, co pogarsza rokowanie chorych na raka piersi [14, 15]. Mutacja ESR1 jest związana ze skróceniem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych z rakiem piersi. W metaanalizie Zhang 2024 wykazano, że u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi obecność mutacji ESR1 jest związana z istotnym statystycznie 34-procentowym wzrostem ryzyka wystąpienia progresji choroby oraz istotnym statystycznie 59-procentowym wzrostem ryzyka wystąpienia zgonu w porównaniu z chorymi u których nie stwierdzono obecności tej mutacji [20]. Tym samym we wnioskowanej populacji pozostaje niezaspokojona potrzeba odnośnie do dostępu do terapii ukierunkowanej molekularnie na obecność aktywującej mutacji ESR1.

ROKOWANIE U PACJENTÓW Z RAKIEM PIERSI UZALEŻNIONE JEST OD STADIUM ZAAWANSOWANIA NOWOTWORU

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez amerykańską bazę danych SEER (lata 2015–2021), 5-letnie przeżycie pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi nie przekraczaj 40% (Wykres 8) [40].

Wykres 8.
Odsetki 5-letnich przeżyć u kobiet z rakiem piersi (niezależnie od jego podtypu) i z HR+ HER2- wg amerykańskiej bazy danych SEER (2015–2021) [40]

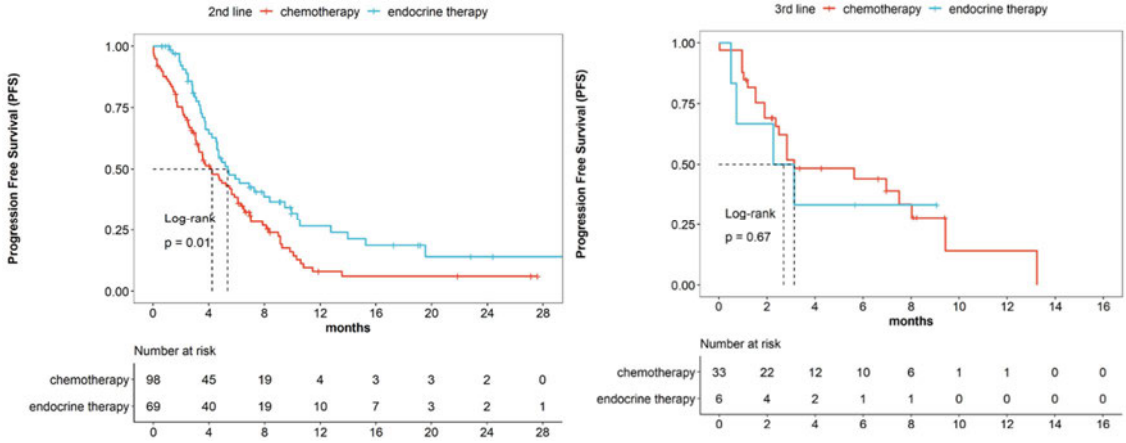


OPCJE TERAPEUTYCZNE DOSTĘPNE PO NIEPOWODZENIU LECZENIA INHIBITORAMI CDK 4/6 SĄ OGRANICZONE, CO ZNACZNIE POGARSZA ROKOWANIE PACJENTÓW Z RAKIEM PIERSI

Obecnie standardem leczenia pacjentów z HR+, HER2- zaawansowanym rakiem piersi jest zastosowanie inhibitora CDK 4/6 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem. Zgodnie z polskimi danymi efektywności rzeczywistej z lat 2019–2023, **skuteczność terapii obecnie stosowanych w raku piersi po zakończeniu leczenia inhibitorami CDK 4/6 jest**

niesatysfakcjonująca. Publikacja Pogoda 2025 dotyczyła retrospektywnej analizy danych dla 661 pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, którzy byli leczeni inhibitorami CDK 4/6. Wyniki analizy w podgrupie 531 chorych, którzy stosowali inhibitory CDK 4/6 w ramach 1. linii leczenia raka piersi wykazały, że 71% pacjentów rozpoczęło 2. linę leczenia po progresji choroby, natomiast 3. linę leczenia przebyło 31% chorych. Mediany przeżycia wolnego od progresji w 2. oraz 3. linii leczenia raka piersi wyniosły zaledwie kilka miesięcy (Wykres 9). [53, 56]. Chociaż obecnie dostępne są skuteczne metody leczenia raka piersi w pierwszej linii terapii, najpilniejszą potrzebą kliniczną jest zapewnienie nowych opcji terapeutycznych w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Dostęp do tych terapii w późniejszych liniach ma obecnie kluczowe znaczenie dla poprawy rokowania i jakości życia pacjentek.

Wykres 9.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi stosujących HTH i CTH w badaniu Pogoda 2025 w 2. oraz w 3. linii leczenia raka piersi (lata 2019–2023) [53]



Źródło wykresów: Pogoda 2025 [53].

MUTACJA ESR1 JEST KLUCZOWYM CZYNNIKIEM OPORNOŚCI NA LECZENIE ENDOKRYNNE (HORMONALNE)

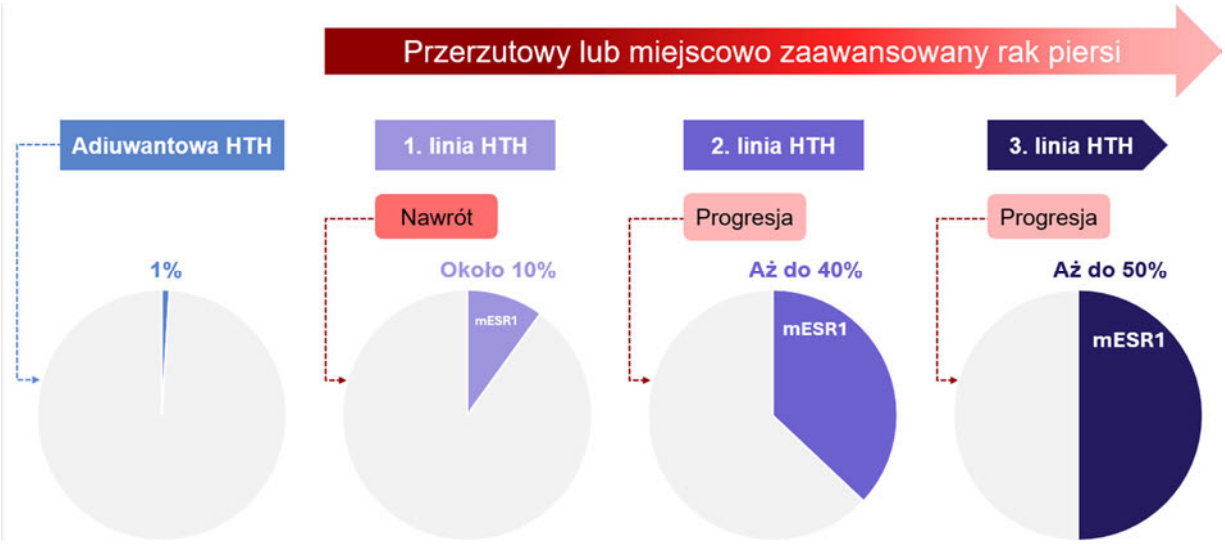
Mutacja ESR1 niemal wyłącznie ma charakter nabyty [15, 16]**. Im dłuższa jest ekspozycja pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi na HTH, tym większe jest prawdopodobieństwo wystąpienia u nich nabytej mutacji ESR1** [20, 23]. Mutacja ESR1 występuje nawet u 40% u chorych z przerzutowym rakiem piersi, którzy wcześniej stosowali HTH, a częstość jej występowania wzrasta nawet do 50% wraz z wydłużeniem ekspozycji na HTH, a zwłaszcza na inhibitory CDK 4/6 stosowane w skojarzeniu z IA [12, 17–19].

ESR1 jest czynnikiem prognostycznym skorelowanym ze skróceniem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) w pierwszej oraz kolejnych liniach leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego HR+ HER2- raka piersi, co wskazuje na większe obciążenie kliniczne u tych chorych [57–61]. Skuteczność terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia raka piersi pozostaje niezadowalająca [53, 56]. Przeżycie całkowite pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi skraca się z każdą kolejną linią leczenia, a mediana przeżycia całkowitego tych pacjentów wynosi około

2–3 lata [19, 62]. Aby poprawić rokowanie pacjentów w populacji stanowiącej przedmiot niniejszej analizy, konieczne jest wprowadzenie metod leczenia ukierunkowanych na obecność mutacji ESR1.

Przedłużona ekspozycja na HTH u chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi zwiększa ryzyko wystąpienia oporności na HTH, co w konsekwencji może prowadzić do szybszego postępu choroby i skrócenia czasu trwania leczenia [20–23]. Mediana czasu trwania leczenia HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 wynosi ok. 14–22 mies., co sprawia, że pojawienie się nabytej mutacji ESR1 staje się bardziej prawdopodobne [41–43, 63, 64]. Obecność mutacji ESR1 jest znaczącym czynnikiem odpowiadającym za nabytą oporność HTH, a mutacja ta występuje nawet u 50% pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi (Rysunek 5) [17–19].

Rysunek 5.
Odsetki pacjentów z obecną mutacją ESR1 u chorych stosujących HTH w leczeniu raka piersi [19]



Adaptacja grafiki Cancer Patients Europe [19].

OBECNOŚĆ MUTACJI ESR1 W PORÓWNANIU Z JEJ BRAKIEM POGARSZA ROKOWANIE PACJENTÓW Z RAKIEM PIERSI

Wiele wcześniejszych badań dotyczących chorych z przerzutowym rakiem piersi wykazało, że obecność mutacji ESR1 w porównaniu z brakiem mutacji w tym genie wiąże się z krótszym czasem przeżycia wolnego od progresji oraz krótszym przeżyciem całkowitym [20, 61, 65, 66]**.** W metaanalizie Zhang 2024 włączono 8 randomizowanych badań klinicznych z udziałem ponad 1,8 tys. pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi. Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że chorzy z obecną mutacją ESR1 mieli istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia progresji choroby o 34% (p<0,001) w porównaniu z pacjentami, u których mutacja w tym genie nie była obecna tj. z ESR1 typu dzikiego. Obecność mutacji ESR1 u chorych z rakiem piersi znacznie, bo o 59%, istotnie statystycznie zwiększała ryzyko wystąpienia zgonu (p<0,001) w porównaniu z brakiem obecności tej mutacji (Tabela 12) [20].

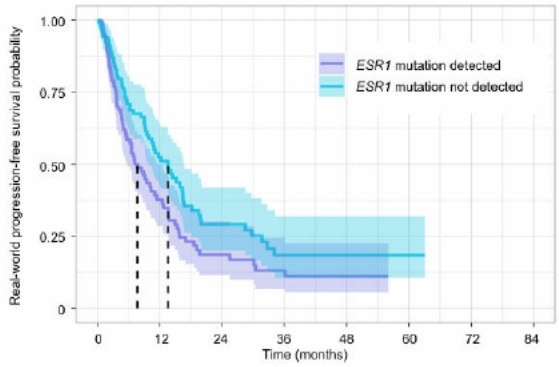
Tabela 12.
Zestawienie najważniejszych wyników z metaanalizy Zhang 2024 dotyczących przeżycia pacjentów z przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją ESR1 vs z ESR1 typu dzikiego [20]

Punkt końcowy	Mutacja ESR1 vs brak mutacji ESR1 HR [95% CI]	Wartość p*
OS	**1,59; [1,31; 1,92]**	p<0,001
PFS	**1,34 [1,17; 1,55]**	p<0,001

* Wartość raportowana przez autorów badania.

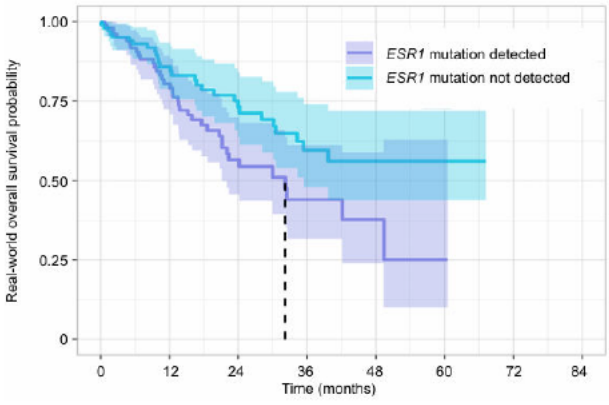
W badaniu efektywności rzeczywistej Meisel 2025, opublikowanym w postaci doniesienia konferencyjnego przeanalizowano dane dla 8 581 pacjentów z przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi, które pochodziły z amerykańskiej bazy Flatiron (lata 2018–2024). Analiza danych dla przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego była możliwa dla 1 086 chorych. W analizie podstawowej oraz w analizie z dostosowaniem odnotowano, że mediany przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego były znacznie krótsze u pacjentów u których wykryto obecność mutacji ESR1 w czasie 1. linii leczenia, w porównaniu z chorymi bez obecności tej mutacji (Wykres 10, Wykres 11) [65].

Wykres 10.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu efektywności rzeczywistej Meisel 2025 dla porównania pacjentów z przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi w zależności od wykrycia obecności mutacji ESR1 lub jej braku podczas 1. linii leczenia (baza Flatiron, lata 2018–2024) [65]



Źródło wykresu: Meisel 2025 [65].

Wykres 11.
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu efektywności rzeczywistej Meisel 2025 dla porównania pacjentów z przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi w zależności od wykrycia obecności mutacji ESR1 lub jej braku podczas 1. linii leczenia (baza Flatiron, lata 2018–2024) [65]



Źródło wykresu: Meisel 2025 [65].

Obecność mutacji w genie ESR1 stanowi niezależny czynnik złego rokowania u pacjentów z rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia inhibitorami aromatazy (IA). Dane pochodzące z publikacji Clatot 2016 wskazują, że dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 40 mies. od rozpoczęcia 1. linii leczenia przerzutowego raka piersi z zastosowaniem IA, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby oraz mediana przeżycia całkowitego były istotnie statystycznie krótsze u pacjentów z obecną mutacją ESR1 w porównaniu z chorymi bez tej mutacji (Tabela 13, Wykres 12). Ponadto, w publikacji Clatot 2016 wykazano że przeżycie całkowite pacjentów po niepowodzeniu 1. linii leczenia z zastosowaniem IA jest istotnie statystycznie krótsze u chorych z obecną mutacją ESR1, w porównaniu z przeżyciem u pacjentów bez obecności tej mutacji (Tabela 13) [61].

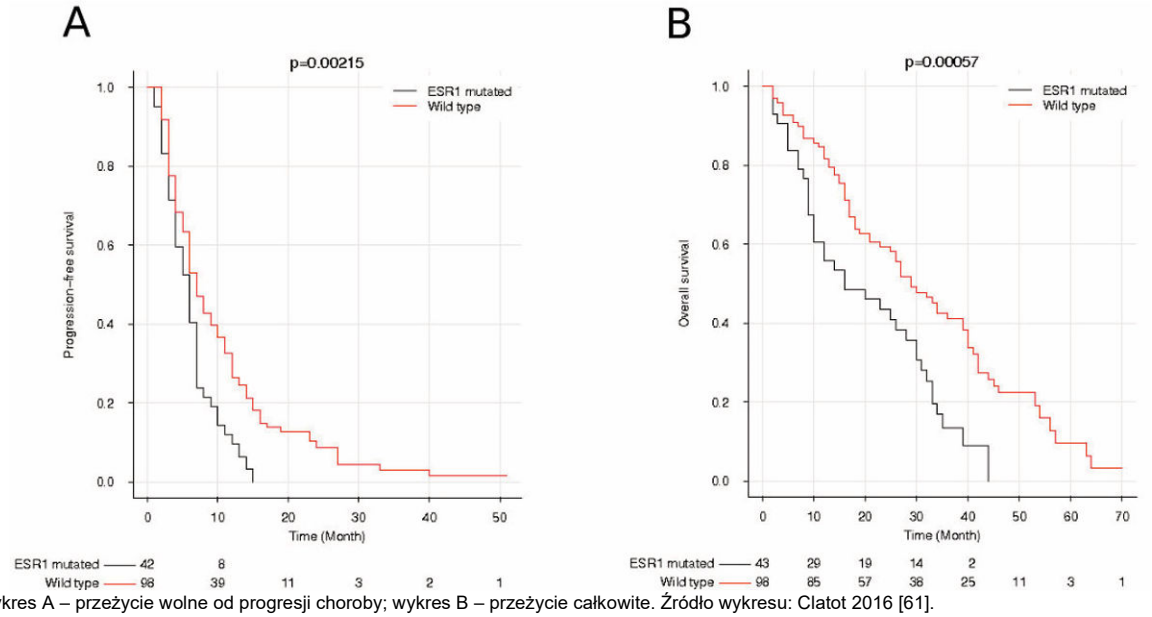
Podsumowując, w populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 i progresją choroby po co najmniej jednej linii HTH, w tym z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6, istnieje wysoka, niezaspokojona potrzeba dotycząca dostępu do skuteczniejszych terapii ukierunkowanych molekularnie na obecność mutacji ESR1, umożliwiających pokonanie oporności na leczenie wywołaną przez ESR1 i opóźnienie progresji choroby oraz uzyskanie długotrwałej i głębokiej odpowiedzi na leczenie przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, bez negatywnego wpływu na jakości życia chorych.

Tabela 13.
Przeżycie pacjentów z przerzutowym HR+ rakiem piersi w zależności od obecności mutacji ESR1 i linii leczenia [61]

Punkt końcowy	Pacjenci, u których wykryto obecność mutacji ESR1 vs Pacjenci, u których nie wykryto obecności mutacji ESR1 HR [95% CI]	Wartość p*
1. linia leczenia z zastosowaniem IA		
OS	**1,9 [1,2; 3,1]**	0,0006
PFS	**1,7 [1,1; 2,5]**	0,002
Leczenie po niepowodzeniu 1. linii leczenia z zastosowaniem IA – stosowanie CTH lub leków innych niż IA		
OS	**1,9 [1,1; 3,0]**	0,002

* Wartość raportowana przez autorów badania.

Wykres 12.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w badaniu Clatot 2016 po wystąpieniu progresji choroby podczas 1. linii leczenia z zastosowaniem IA u pacjentów z przerzutowym HR+ rakiem piersi w zależności od statusu mutacji ESR1 [61]



Wykres A – przeżycie wolne od progresji choroby; wykres B – przeżycie całkowite. Źródło wykresu: Clatot 2016 [61].

2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Diagnoza raka piersi oraz proces związany z jego leczeniem stanowi duże obciążenie emocjonalne dla pacjentów oraz ich bliskich [50]. Rak piersi jest najczęstszym pod względem rozpowszechnienia i umieralności nowotworem złośliwym wśród kobiet. Stanowi on przez to istotne obciążenie społeczno-ekonomiczne na wszystkich etapach choroby dla pacjentów, członków ich rodzin, opiekunów oraz społeczeństwa. Nawrót raka piersi bądź jego progresja do choroby przerzutowej dodatkowo zwiększa obciążenie społeczno-ekonomiczne [67–72].

W związku z rosnącym obciążeniem społeczno-ekonomicznym związanym z nawrotami raka piersi istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w zakresie terapii stosowanych w leczeniu HR+ HER2- raka piersi z obecną mutacją ESR1. Należy dążyć do zapewnienia tym chorym dostępu do bezpiecznych i skutecznych opcji terapeutycznych. Kluczowe jest również zapewnienie dostępu do nowoczesnych narzędzi diagnostycznych, co może przełożyć się na poprawę jakości leczenia oraz zwiększenie poziomu akceptacji terapii przez chorego [50].

WPŁYW CHOROBY NA JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW

Rak piersi stanowi nie tylko istotny problem zdrowotny, lecz również wpływa znacznie na jakość życia pacjentów oraz ich obciążenie. W badaniu globalnego obciążenia chorobą z 2021 roku (GBD 2021, ang. *Global Burden of Disease Study 2021*) wskazano, że na świecie rak piersi odpowiadał za ponad 53% lat skorygowanych o niesprawność (DALY, ang. *Disability Adjusted Life-Years*), które były spowodowane nowotworami kobiecymi (takimi, jak: rak jajnika, rak szyjki macicy, rak macicy i rak piersi). W 2021 roku

obciążenie chorobowe z powodu raka piersi na świecie wyniosło 333,1 DALY / 100 tys. osób wśród kobiet w wieku rozrodczym (15–49 lat). W Europie w 2021 roku najwyższe obciążenie chorobowe z powodu raka piersi (320,6 DALY / 100 tys. osób) odnotowano wśród kobiet z Europy Wschodniej w wieku rozrodczym (Tabela 14). W Polsce obciążenie chorobowe z powodu raka piersi u kobiet w wieku 15–49 lat również było wysokie i wynosiło 286,4 DALY / 100 tys. osób w 2021 roku [70].

Tabela 14.
Obciążenie chorobowe z powodu raka piersi u kobiet w wieku rozrodczym (15–49 lat) w 2021 roku (dane GBD 2021) [70]

Region		DALY (liczba przypadków)	ASR / 100 tys. osób
Świat		6 659 460	333,1
Europa	**Centralna**	100 674	299,7
	Wschodnia	200 253	320,6
	Zachodnia	329 991	288,2

ASR – standaryzowany według wieku współczynnik (ang. *age-standardized ratio*); DALY – lata skorygowane o niesprawność (ang. *Disability Adjusted Life-Years)*.

W badaniu ankietowym obejmującym około 40 pacjentek z przerzutowym rakiem piersi wykazano, że ponad połowa chorych wskazała ból oraz zmęczenie jako najbardziej uciążliwe fizyczne objawy choroby. Pacjentki biorące udział w badaniu zgłaszały szereg ograniczeń funkcjonalnych związanych z bólem. Niemal połowa kobiet uczestniczących w badaniu (44%) zgłaszała obawy dotyczące wyglądu. Były one najczęściej związane z chemioterapią (CTH) i dotyczyły zmiany w wyglądzie piersi (tj. mastektomia, nierówne blizny) oraz wypadania włosów. Pacjentki opisały, że wypadanie włosów było dla nich „niszczące", „wstydliwe", „bardziej denerwujące niż się spodziewały" [71].

Analiza wywiadów przeprowadzonych z udziałem 115 kobiet z zaawansowanym rakiem piersi wykazała, że czas od diagnozy nowotworu silnie koreluje z postrzeganiem atrakcyjności ($p = 0,04$). Ponadto, objawy choroby również wpływają na pogorszenie jakości życia – najbardziej ból ($p = 0,01$) i zmęczenie ($\beta = -0,44$, $p < 0,001$) [72].

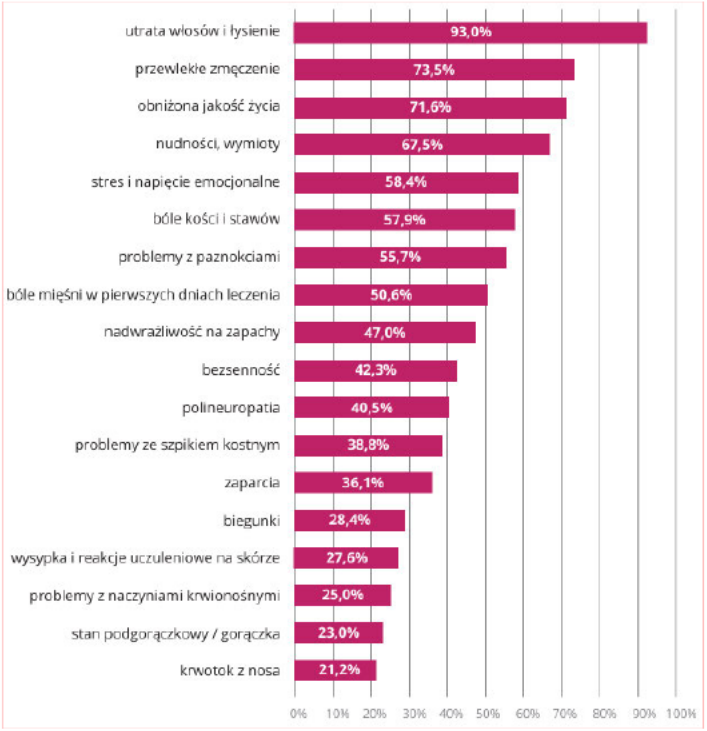
W innym badaniu ankietowym, w którym wzięło 191 europejskich pacjentek (z Niemiec, Wielkiej Brytanii i Włoch) z przerzutowym rakiem piersi (w tym 46% z HR+ HER2- rakiem piersi) wykazano, że ponad ⅓ kobiet zgłaszała niską lub bardzo niską jakość życia. Pojawienie się przerzutów do mózgu i płuc pogarszało jakość życia chorych. Pacjentki wskazały zmęczenie (58%), ból (35%) oraz biegunki lub zaparcia (32%) jako najbardziej dotkliwe zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem [67].

Stosowanie CTH, czy HTH może negatywnie wpływać na samopoczucie fizyczne i psychiczne pacjentów rakiem piersi [73, 74]. W polskim raporcie badawczym (2025) dotyczącym perspektywy pacjentek w leczeniu raka piersi w Polsce analizowano dane dla 1 295 kobiet w wieku od 26 do 84 lat z rozpoznaniem raka piersi. Wśród tych pacjentek, 855 chorych z rakiem piersi zgłosiło występowanie negatywnych skutków CTH. Pacjentki biorące udział w badaniu zgłaszały szereg negatywnych skutków CTH dotyczących wyglądu. Utratę włosów i łysienie zgłosiło 93% chorych, a u ponad połowy pacjentek wystąpiły problemy z paznokciami. Częstym negatywnym skutkiem CTH było przewlekłe zmęczenie, raportowane przez 74% pacjentek oraz obniżenie jakości życia, wskazane przez 72% chorych z rakiem

piersi (Wykres 13) [50]. Przebycie HTH u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi również może znacznie pogarszać jakość ich życia [75, 76]. **Chorzy z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi przechodzą obciążającą ścieżkę leczenia, dlatego kluczową kwestią jest zapewnienie im dostępu do terapii pozwalających utrzymać jakość ich życia** [67, 77, 78].

Również osoby opiekujące się pacjentami z rakiem piersi często borykają się z problemami związanymi ze zdrowiem psychicznym oraz fizycznym, a jakość ich życia jest pogorszona w porównaniu z populacją ogólną. Opiekunowie doświadczają trudności związanych ze sprawowaniem opieki, łączeniem jej z obowiązkami zawodowymi i życiem prywatnym, a także z ograniczonym wsparciem ze strony instytucji [79].

Wykres 13.
Negatywne skutki CTH zgłaszane przez pacjentki leczone z powodu raka piersi (Instytut Ochrony Zdrowia 2025) [50]



Źródło wykresu: Instytut Ochrony Zdrowia 2025 [50].
Dane raportowano dla 855 pacjentek.

OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE

Koszty bezpośrednie

W badaniu Tabor 2021, w którym analizowano obciążenie ekonomiczne towarzyszące wystąpieniu zaawansowanego raka piersi w europejskich krajach (Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Estonia, Grecja, Łotwa, Polska, Rumunia i Słowacja) oraz w Izraelu wykazano, że całkowite roczne koszty związane z zaawansowanym rakiem piersi u kobiet z tych krajów wynoszą od 1–3,4 mln euro / 100 tys. kobiet. Koszty bezpośrednie wynikały głównie z kosztów leczenia, obejmujących zabiegi chirurgiczne, rekonstrukcję piersi, protezy piersi oraz poszczególne terapie [80].

Z przeglądu systematycznego Franklin 2024, w którym analizowano koszty bezpośrednie oraz pośrednie towarzyszące wystąpieniu raka piersi w krajach Europy Zachodniej (Dania, Hiszpania, Holandia, Francja, Niemcy, Norwegia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania i Włochy), Stanach Zjednoczonych, Kanadzie oraz Australii, wynika, że inne koszty medyczne stanowią największą część rocznych wydatków przypadających na jednego pacjenta z zaawansowanym HER2- rakiem piersi. Mediana rocznego kosztu dla innych kosztów medycznych dla pacjenta z zaawansowanym HER2- rakiem piersi wynosi ponad 90 tys. dolarów. W przypadku raka piersi w IV stadium koszty we wszystkich kategoriach zasobów opieki zdrowotnej były wyższe, w porównaniu z rakiem wczesnym rakiem piersi (definiowanym jako stadium I–III) [69].

Tabela 15.
Standaryzowane koszty (2022 rok) diagnostyki i leczenia zaawansowanego HER2- raka piersi (Franklin 2024) [69]

Stadium	Mediana kosztów* na 1 pacjenta z rakiem piersi / rok		
	Koszt diagnostyki	Koszt leków	Inne koszty medyczne
Zaawansowany HER2- rak piersi	167$	3 659$	90 789$

* Koszty standaryzowane: dolar z 2022 roku.

Ponad 60% wydatków na programy lekowe w Polsce w latach 2016–2017 przypadało na leczenie raka piersi, a w 2022 roku wydatki na leczenie tego nowotworu w ramach programu lekowego stanowiły blisko 40% wydatków związanych z ośmioma programami lekowymi [68].

W latach 2014–2019 odnotowano w Polsce wzrost wartości świadczeń z tytułu hospitalizacji z powodu raka piersi. Wartość ta wynosiła powyżej 100 mln zł / rok. Z kolei w 2020 roku odnotowano wyraźny spadek wartości świadczeń, który był związany z ograniczonym dostępem pacjentów do świadczeń onkologicznych (w tym zabiegów chirurgicznych) w pierwszym roku pandemii COVID-19 [68].

Koszty pośrednie

Rak piersi dotyka kobiety w niemal każdym okresie życia, w tym w wieku produkcyjnym. Oprócz kosztów terapii, obciążenie ekonomiczne towarzyszące wystąpieniu choroby jest związane również z kosztami wynikającymi z utraconej produktywności ze względu na absencję chorobową bądź przedwczesny zgon. W badaniu Tabor 2021 wykazano, że koszty pośrednie stanowiły znaczną część (tj. >50%) kosztów całkowitych związanych z zaawansowanym rakiem piersi u kobiet z 9 krajów europejskich oraz z Izraela [80].

Polskie dane dotyczące utraconej produktywności u pacjentów z rakiem piersi (ICD-10: C50) pochodzą z Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Według danych ZUS, w 2025 roku rak piersi był powodem wydania blisko 90 tys. zaświadczeń lekarskich, dotyczących absencji chorobowej, a także był powodem ponad 1,5 mln dni absencji chorobowej. W wyniku raka piersi chorzy tracą zdolność do pracy i według danych ZUS, w 2025 roku rak piersi był powodem wydania ponad 1,4 tys. pierwszorazowych orzeczeń rentowych oraz blisko 2,8 tys. ponownych orzeczeń rentowych (Tabela 16) [81].

Tabela 16.
Świadczenia ZUS wydane z powodu raka piersi (ICD-10: C50) w latach 2020–2025 (dane ZUS) [81]

Rodzaj świadczenia ZUS		Liczba wydanych zaświadczeń ZUS (według lat)					
		2020 rok	2021 rok	2022 rok	2023 rok	2024 rok	2025 rok
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	56 032	57 200	65 577	73 883	80 387	89 529
	Liczba dni absencji chorobowej	1 317 535	1 247 172	1 313 504	1 391 990	1 452 329	1 562 574
Orzeczenie rentowe	Pierwszorazowe	1514	1416	1471	1468	1444	1469
	Ponowne	2975	2727	2645	2666	2673	2776

ZUS – Zakład Ubezpieczeń Społecznych.

2.8. Metody leczenia

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi choroby zależy od wielu czynników tj. od:

- agresywności nowotworu,
- obecności mutacji somatycznych lub germinalnych, czy
- czasu trwania przeżycia wolnego od progresji choroby po zastosowaniu poprzedniej HTH [24, 25, 82].

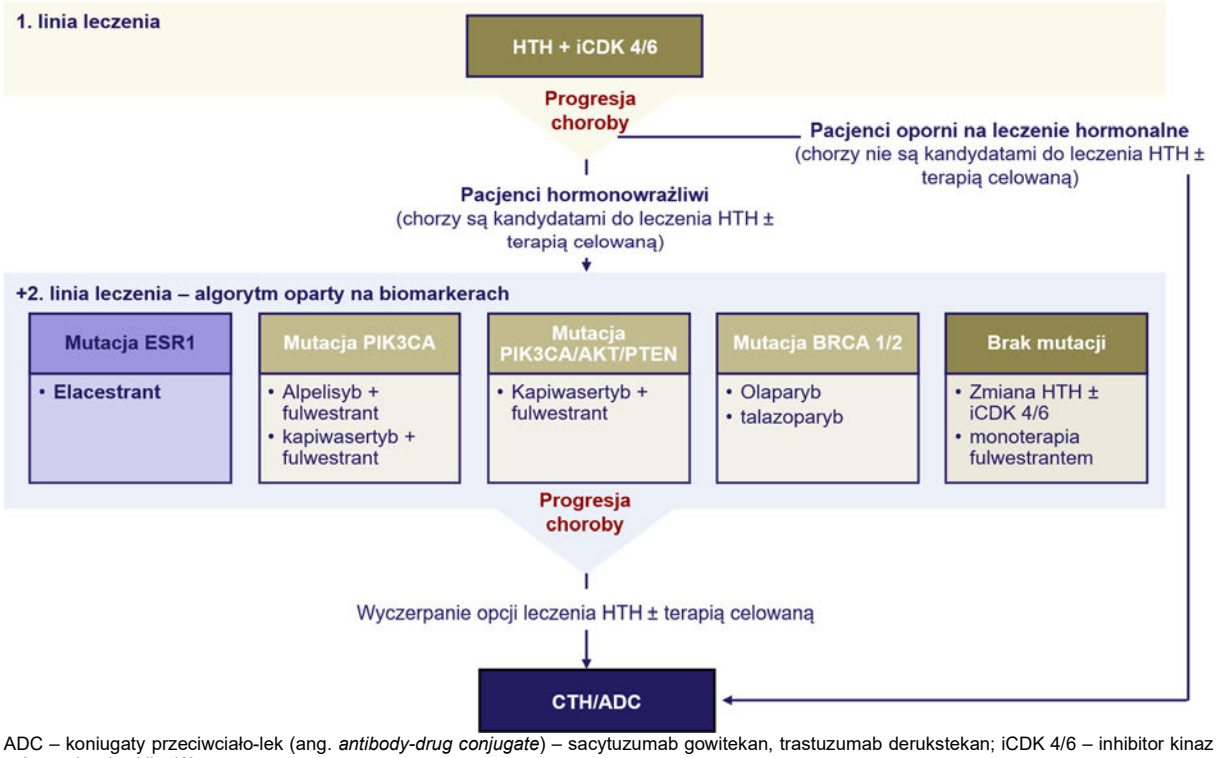
2.8.1. Metody postępowania terapeutycznego

Paradygmat leczenia chorych z hormonowrażliwym rakiem piersi obejmuje stosowanie HTH w skojarzeniu z inhibitorami CDK 4/6 w 1. linii leczenia (Rysunek 6). U pacjentów, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu 1. linii leczenia, ale nie utracili oni hormonowrażliwości, stosuje się podejście terapeutyczne oparte na biomarkerach tj. leczenie ukierunkowane na obecność poszczególnych mutacji takich, jak: **ESR1**, PIK3CA, AKT1, PTEN, czy BRCA 1/2. U chorych, u których nie wykryto obecności zmian genetycznych można zastosować hormonoterapię fulwestrantem [24, 25, 82].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z hormonowrażliwym rakiem piersi, u których doszło do progresji choroby po przebyciu pierwszej linii leczenia jest oparty na zastosowaniu terapii celowanych, ukierunkowanych na obecność poszczególnych mutacji. **Obecnie pacjenci z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją ESR1 nie mają w Polsce dostępu do elacestrantu – doustnej terapii ukierunkowanej molekularnie na obecność aktywującej mutacji ESR1** [83].

Chorzy, którzy utracili wrażliwość na hormonoterapię po przebyciu co najmniej dwóch kolejnych linii leczenia opartych na HTH mogą zastosować chemioterapię. Opcją leczenia dla tych pacjentów jest również stosowanie koniugatów przeciwciało-lek (ADC, ang. *antibody-drug conjugate* [24, 25, 82].

Rysunek 6.
Paradygmat leczenia pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi [24, 25]



ADC – koniugaty przeciwciało-lek (ang. *antibody-drug conjugate*) – sacytuzumab gowitekan, trastuzumab derukstekan; iCDK 4/6 – inhibitor kinaz zależnych od cyklin 4/6.

HORMONOTERAPIA (HTH)

Celem HTH jest zmniejszenie wpływu hormonów na wrażliwe na nie komórki nowotworowe. Do HTH zaliczyć można kilka grup leków:

- inhibitory aromatazy (IA):
  - niesteroidowe, tj. anastrozol lub letrozol oraz
  - steroidowe, tj. eksemestan,
- selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM, ang. *selective estrogen receptor modulator*), tj. Tamoksyfen [4].

TERAPIE CELOWANE

U pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu terapii z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 w Polsce refundowane są leki ukierunkowane na obecność:

- mutacji PIK3CA, tj. alpelisyb + fulwestrant,
- co najmniej jednej zmiany w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN, tj. kapiwasertyb + fulwestrant oraz
- mutacji BRCA 1/2, tj. olaparyb i talazoparyb [4, 24, 25].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, u których obecna jest aktywująca mutacja ESR1 rekomendowane jest stosowanie **elacestrantu**, który należy do selektywnych degradatorów receptora estrogenowego (SERD, ang. *selective estrogen receptor*

degrader) [24, 25]. Elacestrant jest lekiem o potwierdzonej skuteczności oraz bezpieczeństwie w populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją ESR1 [84, 85].

Aktualnie pacjenci z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją ESR1 nie mają w Polsce dostępu do elacestrantu – doustnej terapii ukierunkowanej molekularnie na obecność aktywującej mutacji ESR1 [83]. Tym samym, w populacji stanowiącej przedmiot niniejszej analizy potrzebny jest dostęp do produktu leczniczego Orserdu®, który pozwala na przezwyciężenie nabytej oporności na leczenie, co tym samym zapewnia długotrwałe korzyści kliniczne [86].

CHEMIOTERAPIA

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, CTH jest stosowana u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, którzy nie są kandydatami do leczenia HTH. Ze względu na ogólnoustrojowe działanie, CTH jest terapią inwazyjną, wysoce toksyczną oraz obciążającą pacjenta. Stosuje się ją u chorych z masywnym zajęciem narządów miąższowych (ang. *visceral crisis*). CTH może być również stosowana w przypadku wyczerpania innych dostępnych metod terapeutycznych u pacjentów z rakiem piersi [24, 25].

Najnowsze doniesienia wskazują, że obecność mutacji w genie ESR1 może być potencjalnie związana z opornością na leczenie CTH [87, 88].

KONIUGATY PRZECIWCIAŁO-LEK

Leki należące do ADC stosuje się u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, którzy utracili hormonowrażliwość lub gdy wyczerpano wszelkie dostępne dla nich opcje terapeutyczne. Do ADC należą:

- trastuzumab derukstekan dla pacjentów o statusie HER2-*low* oraz
- sacytuzumab gowitekan [24, 25].

2.8.2. Terapia ukierunkowana molekularnie na obecność mutacji ESR1

ISTNIEJE NIEZASPOKOJONA POTRZEBA DOSTĘPU DO TERAPII UKIERUNKOWANEJ MOLEKULARNIE, KTÓRA POZWOLI PRZEŁAMAĆ OPORNOŚĆ NA LECZENIE WYWOŁANE MUTACJĄ ESR1

Przerzutowy lub miejscowo zaawansowany HR+ HER2- rak piersi z obecnością aktywującej mutacji ESR1 stanowi znaczące wyzwanie dla zdrowia publicznego jako choroba o złym rokowaniu, mająca istotny wpływ na obciążenie pacjentów oraz pogorszenie ich jakości życia [69–71, 80].

Przedłużona ekspozycja na HTH u chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi zwiększa prawdopodobieństwo pojawienia się mutacji ESR1, która stanowi jeden z kluczowych mechanizmów nabytej oporności na HTH [41–43, 63, 64]. Nabyta mutacja ESR1 występuje nawet u połowy pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi [17–19].

Przerzutowy lub miejscowo zaawansowany HR+ HER2- rak piersi jest chorobą związaną z wysoką śmiertelnością – 5-letnie przeżycie pacjentów wynosi zaledwie 36% [40, 54, 55]. Obecność mutacji ESR1 pogarsza rokowanie chorych z rakiem piersi. U pacjentów z rakiem piersi i obecną mutacją ESR1 choroba postępuje szybciej, co wiąże się z gorszym przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od progresji choroby w porównaniu z pacjentami, u których mutacja w tym genie nie występuje (tj. z ESR1 typu dzikiego) [20].

Opcje terapeutyczne dostępne dla chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem inhibitorów CDK 4/6 są ograniczone [4]. Wprowadzenie do praktyki klinicznej terapii z zastosowaniem inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z HTH w 1. linii leczenia znacznie poprawiło rokowanie u chorych HR+ HER2- rakiem piersi, jednak dalsze postępowanie terapeutyczne po progresji choroby u tych pacjentów nadal stanowi wyzwanie [13, 53]. [14, 23, 89]. Terapie stosowane w kolejnych liniach leczenia wykazują zazwyczaj zmniejszoną skuteczność, co podkreśla potrzebę opracowania skuteczniejszych oraz spersonalizowanych strategii terapeutycznych [13, 53].

Terapie stosowane w kolejnych liniach leczenia u pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją ESR1, które nie są ukierunkowane molekularnie na obecność mutacji ESR1 oferują ograniczoną skuteczność u tych chorych i są związane z toksycznością. Podkreśla to niezaspokojoną potrzebę dostępu do ukierunkowanych molekularnie terapii dla chorych z obecną mutacją ESR1, które pozwolą przezwyciężyć nabytą oporność na leczenie oraz uniknąć stosowania terapii o niezadowalającej skuteczności, cechujących się toksycznością [18, 90, 91].

ELACESTRANT STANOWI ODPOWIEDŹ NA NIEZASPOKOJONĄ POTRZEBĘ ODNOŚNIE DO TERAPII UKIERUNKOWANEJ MOLEKULARNIE NA OBECNOŚĆ MUTACJI ESR1

Elacestrant (produkt leczniczy Orserdu®) jest silnie działającym, selektywnym antagonistą i degradatorem ERα, który zaspokaja potrzeby medyczne pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii HTH, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 [85].

Terapia jest stosowana doustnie, pozwalając tym samym uniknąć konieczności wlewów/iniekcji i zdarzeń niepożądanych w miejscu wkłucia.

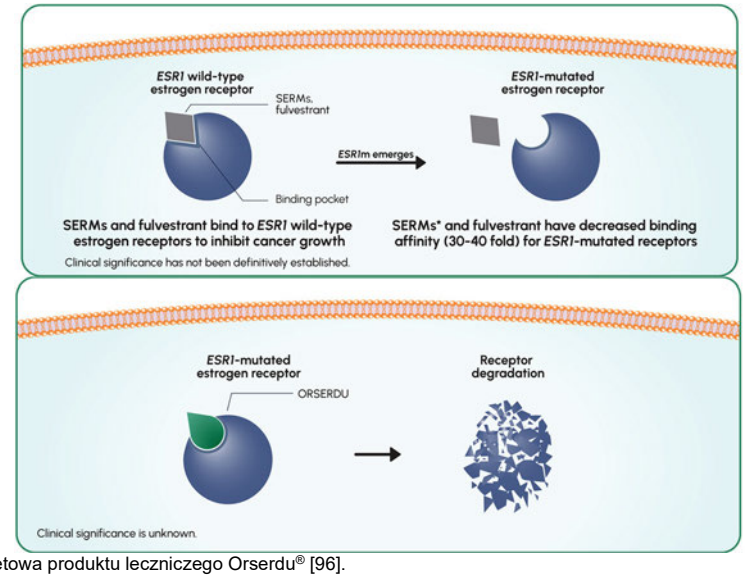
W 2018 roku elacestrant otrzymał od Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) status przyspieszonej ścieżki (ang. *fast track designation*). Ponadto, FDA objęła produkt leczniczy Orserdu® procedurą przyspieszonej rejestracji (ang. *priority review*) [92]. Zarówno FDA jak i Europejska Agencja ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) zarejestrowały elacestrant w 2023 roku [93, 94].

Przed rejestracją Orserdu® w monoterapii u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii HTH, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6, chorzy nie mieli dostępu do doustnej terapii ukierunkowanej molekularnie na mutację ESR1. Tym samym, u pacjentów stosowano opcje leczenia takie jak hormonoterapia, dla których skuteczność i bezpieczeństwo w tej konkretnej grupie chorych nie zostały poznane i przebadane [18, 90, 91].

Wśród nowotworów piersi, które stały się oporne na leczenie m.in. z zastosowaniem IA, wiele z nich pozostaje zależnych od szlaków sygnałowych regulowanych za pośrednictwem ER. Leki należące do SERD (**w tym elacestrant**) destabilizują receptor ER i działają jako jego selektywni antagoniści [95]. Mutacje w genie ESR1 powodują strukturalne zmiany domeny wiążącej ERα (Rysunek 7), co może prowadzić do wzrostu guza, niezależnego od obecności liganda oraz oporności na stosowane leczenie [95, 96]. Obecność mutacji w domenie wiążącej ligand ERα powoduje, że fenotyp nowotworu jest bardziej agresywny. Guzy z obecną mutacją ESR1 mogą jednak wykazywać zwiększoną wrażliwość na leczenie elacestrantem, stanowiącym terapię celowaną, ukierunkowaną na obecność tej aktywującej mutacji [21, 97, 98]. Produkt leczniczy Orserdu® należący do grupy SERD pozwala przezwyciężyć nabytą oporność na leczenie, ponieważ przyczynia się do degradacji ERα [13, 18]. Elacestrant w porównaniu z innymi lekami (np. fulwestrantem) ma wyższe powinowactwo do ERα w którym domena wiążąca uległa zmianie wskutek pojawienia się mutacji ESR1 [96].

Elacestrant jest pierwszą terapią celowaną, która została zatwierdzona przez agencje regulatorowe w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego HR+ HER2- raka piersi z obecną mutacją ERS1. Badanie EMERALD stanowiące podstawę rejestracji elacestrantu przez agencje regulatorowe we wnioskowanej populacji stanowiło pierwsze randomizowane badanie kliniczne, w którym wzięli udział pacjenci z rakiem piersi z obecną mutacją ESR1 [44, 84, 93, 94]. Tym samym, produkt leczniczy Orserdu® wypełnia lukę terapeutyczną, zapewniając leczenie przypisane pacjentom z obecną aktywującą mutacją ESR1. Stosowanie elacestrantu u hormonowrażliwych pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją ESR1 pozwala również na odroczenie rozpoczęcia leczenia CTH i ADC, które stanowią znaczne obciążenie dla chorych.

Rysunek 7.
Mechanizm działania elacestrantu – produkt leczniczy Orserdu® [96]



Źródło grafik: strona internetowa produktu leczniczego Orserdu® [96].

Agencja regulatorowa EMA zarejestrowała terapię elacestrantem na podstawie wyników badania randomizowanego III fazy EMERALD [85, 94]**.**

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia elacestrantem została potwierdzona w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym EMERALD z udziałem niemal 500 pacjentów, obejmującym niemal 2-letnią medianę okresu obserwacji. Kryterium włączenia do badania stanowiło przebycie co najmniej jednej linii HTH, w tym z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 i przebycie nie więcej niż jednej linii CTH w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego HR+ HER2- raka piersi [85, 90].

Wyniki badania EMERALD wykazały, że **stosowanie elacestrantu w porównaniu z HTH wiązało się z istotną statystycznie przewagą odnośnie do przedłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby.** Stosowanie elacestrantu w porównaniu z HTH u pacjentów z obecną aktywującą mutacją ESR1 wiązało się z istotną statystycznie 45-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR = 0,55 [0,39; 0,77]) [85, 90]. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,1 mies. przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 3,8 mies. u pacjentów leczonych elacestrantem w porównaniu z 1,9 mies. u chorych stosujących HTH, natomiast w przypadku podgrupy chorych, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii, mediana PFS wyniosła 5,3 mies. u pacjentów leczonych elacestrantem w porównaniu z 1,9 mies. u chorych stosujących HTH [99–101]. Efekt terapeutyczny elacestrantu utrzymuje się w czasie. Odsetki pacjentów wolnych od progresji choroby były znacznie wyższe w grupie leczonej elacestrantem w porównaniu z HTH:

- w 6. miesiącu badania wynosząc odpowiednio 41% i 19%,
- w 12. miesiącu badania wynosząc odpowiednio 27% i jedynie 8%.

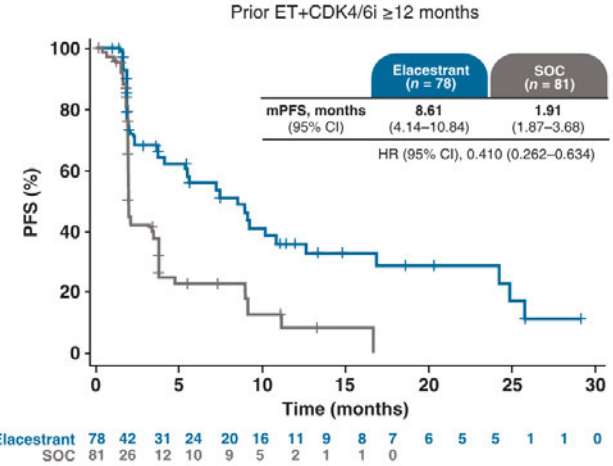
Zgodnie z wytycznymi European Society for Medical Oncology (ESMO 2025) wiarygodny biomarker kliniczny odnośnie do odpowiedzi na HTH u chorych z HR+ HER2- rakiem piersi stanowi 12-miesięczny

punkt odcięcia – pacjenci, u których nie doszło do progresji choroby w ciągu ≥12 mies. od rozpoczęcia HTH są hormonowrażliwi [24].

Analiza przeprowadzona w podgrupie pacjentów z badania EMERALD z obecną aktywującą mutacją ESR1, u których doszło uprzednio do progresji choroby po ≥12 mies. HTH zawierającej inhibitor CDK 4/6 wykazała, że **stosowanie elacestrantu w porównaniu z HTH wiązało się z istotną statystycznie przewagą odnośnie do przedłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby**, a uzyskane w badaniu wyniki były spójne we wszystkich istotnych klinicznie podgrupach [18]**.**

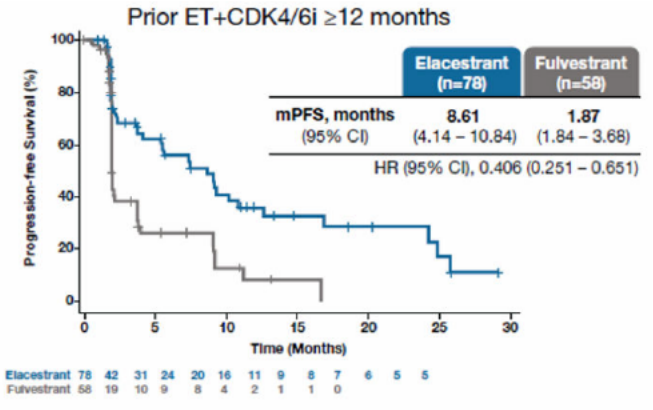
Wśród pacjentów z uprzednią długą, trwającą ponad 12 miesięcy ekspozycją na leczenie inhibitorem CDK 4/6 stosowanie elacestrantu w porównaniu z HTH wiązało się z istotną statystycznie, niemal 60-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR = 0,41 [0,26; 0,63]). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła aż 8,6 mies. u pacjentów leczonych elacestrantem w porównaniu z niecałymi dwoma miesiącami (1,9 mies.) u chorych stosujących HTH wskazując na 6,7-miesięczną różnicę między grupami (Wykres 14; Wykres 15) [18].

Wykres 14.
Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMERALD dla porównania elacestrant vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi – analiza w podgrupie pacjentów z obecną mutacją ESR1, u których doszło do progresji choroby po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 [18]



Mediana okresu obserwacji: 24,0 mies. (zaktualizowana analiza dla PFS).
Źródło wykresu: Bardia 2024a [18].

Wykres 15.
Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMERALD dla porównania elacestrant vs fulwestrant u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi – analiza w podgrupie pacjentów z obecną mutacją ESR1, u których doszło do progresji choroby po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 [18]



Mediana okresu obserwacji: 24,0 mies. (zaktualizowana analiza dla PFS).
Źródło wykresu: Bardia 2024a [18].

Tabela 17.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepionego IRC i w ocenie badacza w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi – populacja pacjentów z obecną mutacją ESR1 [84]

Czas od randomizacji	ELA		HTH	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
		W ocenie zaślepionego IRC		
18 mies.[a]	115	24% [13,68; 34,98]	113	x
15 mies.[a]	115	24% [13,7; 35,0][b]	113	x
12 mies.[c]	115	27% [16,17; 37,36]	113	8% [1,26; 15,12]
6 mies.[c]	115	41% [30,10; 51,43]	113	19% [10,52; 27,76]
3 mies.[d]	115	56% [45,80; 66,05]	113	40% [29,44; 49,65]

Agencja regulatorowa EMA zarejestrowała elacestrant w 2023 roku [84, 94]. Niedawno opublikowano dwa badania efektywności rzeczywistej, w których potwierdzono skuteczność leczenia elacestrantem w populacji pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją ESR1. W badaniach tych odnotowano, że charakterystyka pacjentów włączonych do udziału w badaniu EMERALD była spójna z charakterystyką chorych z rakiem piersi z mutacją ESR1 w praktyce rzeczywistej [102, 103].

W publikacji Rugo 2025 analizowano dane pochodzące z amerykańskiej bazy Komodo Research Dataset (styczeń 2023 roku-luty 2025 roku) dla 306 pacjentów z przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją ERS1, którzy otrzymali leczenie elacestrantem. Mediana czasu do następnej linii leczenia (ang. *Time To Next Treatment*) u pacjentów leczonych elacestrantem, którzy otrzymali uprzednio 1–2 linii HTH wyniosła 8,2 mies. [6,3; 13,0] [102].

W badaniu efektywności rzeczywistej Lloyd 2025 przeanalizowano dane dla 756 amerykańskich pacjentów z przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją ERS1, którzy otrzymali leczenie elacestrantem. Dane pochodziły z bazy GuardantINFORM (styczeń 2023 roku-marzec 2024 roku). Wykazano, że u pacjentów, którzy stosowali uprzednio ≤1 linię leczenia mediana TTNT wyniosła 8,8 mies. [103].

Zarówno w wytycznych praktyki klinicznej, jak i w raporcie EMA dotyczącym oceny produktu leczniczego Orserdu® wskazano, że niezaspokojoną medyczną potrzebą w populacji pacjentów z rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją ESR1 jest dostęp do spersonalizowanej terapii, ukierunkowanej molekularnie na obecność nabytej mutacji ESR1 [24, 25, 84]. Stosowanie elacestrantu w porównaniu z HTH u pacjentów, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu HTH obejmującej leczenie inhibitorami CDK 4/6 jest związane z istotnym statystycznie przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby. Elacestrant stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną, pozwalającą na utrzymanie jakości życia u pacjentów z hormonowrażliwym rakiem piersi [84, 90]. Skuteczność stosowania elacestrantu we wnioskowanej populacji została również potwierdzona w dużych badaniach efektywności rzeczywistej [102, 103].

2.9. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

W celu oceny terapii onkologicznych stosowane są różne punkty końcowe, umożliwiające ocenę pod względem skuteczności, bezpieczeństwa oraz wpływu stosowanego leczenia na jakość życia pacjenta.

Przy ocenie postępu (progresji) choroby ocenia się punkty końcowe związane z czasem:

- PFS (ang. *progression free survival*) – przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji lub zgonu pacjenta),
- OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite (czas od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiejkolwiek przyczyny),
- DOR (ang. *duration of response*) – czas trwania odpowiedzi na leczenie (mierzony od momentu uzyskania CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby) [90].

Wśród ocenianych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie wyróżnia się:

- CR (ang. *complete response*) – całkowitą odpowiedź na leczenie,
- PR (ang. *partial response*) – częściową odpowiedź na leczenie,
- ORR (ang. *overall response rate*) – ogólną odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie),
- SDi (ang. *stable disease*) – stabilizację choroby,
- PD (ang. *progressive disease*) – progresję choroby,
- CBR (ang. *clinical benefit rate*) – wskaźnik korzyści klinicznej (odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby w ciągu ≥ 24 tygodni od randomizacji) [90].

Ocena PFS oraz odpowiedzi na leczenie może być przeprowadzona przez badacza lub zaślepiony, niezależny komitet oceniający (IRC, ang. *Independent Review Committee*) [90].

Obiektywną ocenę progresji i odpowiedzi na leczenie u pacjentów z rakiem piersi przeprowadza się z wykorzystaniem kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), które

klasyfikują odpowiedź na leczenie w oparciu o tempo przyrostu lub regresji zmian nowotworowych (Tabela 18) [104]. W badaniu EMERALD dla wnioskowanej terapii w analizowanym wskazaniu użyto kryteriów RECIST w wersji 1.1 [90].

Wśród punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem wyróżnia się:

- AE (ang. *adverse event*) – zdarzenia niepożądane (jakiekolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta),
- SAE (ang. *serious adverse event*) – ciężkie zdarzenie niepożądane (jakiekolwiek niepożądane zdarzenie, spełniające co najmniej jeden z warunków:
  - jest śmiertelne,
  - zagraża życiu – zdarzenie niepożądane w opinii badacza naraża pacjenta na bezpośrednie ryzyko zgonu w momencie jego wystąpienia,
  - wymaga hospitalizacji lub przedłużenia zaistniałej hospitalizacji,
  - powoduje trwałą lub znaczną niepełnosprawność / niezdolność do funkcjonowania,
  - stanowi wrodzoną anomalię / wadę wrodzoną lub
  - jest istotne z medycznego punktu widzenia – definiowane jako zdarzenie, które zagraża pacjentowi lub może wymagać interwencji medycznej / chirurgicznej, aby zapobiec wystąpieniu któregokolwiek z wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych) [90].

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych, powszechnie stosowane są kryteria CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Event*), które umożliwiają odpowiednią klasyfikację oraz ujednoliconą nomenklaturę zdarzeń niepożądanych [105]. W badaniu dla wnioskowanej terapii (EMERALD) w analizowanym wskazaniu została użyta wersja 5.0. CTCAE [90].

Do oceny jakości życia pacjentów z rakiem piersi mogą być wykorzystywane różne narzędzia. W badaniu EMERALD dla terapii elacestrantem wykorzystano standardowe kwestionariusze:

- EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 level version*),
- EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*) oraz
- PRO-CTCAE (ang. *Patient-Reported Outcomes-Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [90].

Kwestionariusz EQ-5D-5L składa się z dwóch modułów. Pierwszy z nich prezentuje ogólny stan zdrowia w ocenie chorego za pomocą wizualnej skali analogowej VAS (ang. *visual analog scale*) z wynikiem od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia). W drugim module kwestionariusza opisuje się stan zdrowia przy użyciu wskaźnika użyteczności UI (ang. *utility index*), według 5-stopniowej skali w 5 kategoriach:

- poruszanie się,
- samoobsługa,
- zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek),
- ból / dyskomfort oraz
- niepokój / przygnębienie [106].

EORTC-QLQ-C30 to zwalidowany kwestionariusz, który jest dostępny w wielu wersjach językowych. Może on być stosowany w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych, tj. niezależnie od umiejscowienia nowotworu. Kwestionariusz zawiera 30 pytań składających się na 3 moduły:

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej jakości życia [106, 107].

Kwestionariusz PRO-CTCAE to narzędzie pozwalające choremu na samodzielną ocenę nasilenia ciężkości lub częstotliwości występujących u niego zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem onkologicznym. Odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu udzielane są w 5-stopniowej skali [108].

Tabela 18.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [104]

Punkt końcowy	RECIST 1.1
Odpowiedź całkowita (CR)	• zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny, • redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR
Odpowiedź częściowa (PR)	• co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (*baseline*), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od stwierdzenia wystąpienia PR
Stabilizacja choroby (SD)	• brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów
Progresja choroby (PD)	• co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego, • oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm, • jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe, • pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD

RECIST – Radiologiczne kryteria odpowiedzi na leczenie schorzeń nowotworowych (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia pacjentek i pacjentów z rakiem piersi zidentyfikowano łącznie 7 dokumentów wydanych przez 6 organizacji (Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie i NCCN, PTOK, ABC, ASCO ESMO i NCCN) zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (Tabela 19).

Tabela 19.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla raka piersi [4, 23–25, 109]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie + National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi	2026	[109]
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi	2020	[4]
Wytyczne zagraniczne			
Advanced Breast Cancer (ABC) Guidelines*	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w raku piersi (ABC6 i ABC7)	2024	[110]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia diagnostyczne w raku piersi	2023	[26]
European Society for Medical Oncology (ESMO) / w tym "Living Guideline"	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w raku piersi	2025 / 2021	[23, 24]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w raku piersi (v2)	2026	[25]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Elacestrant w terapii zaawasowanego raka piersi z mutacją ESR1	2025	[111]

* Oczekiwana jest aktualizacja wytycznych praktyki klinicznej (ABC8) [112].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, preferowanym schematem w 1. linii leczenia HR+ HER2- raka piersi jest stosowanie inhibitora CDK 4/6 (rybocyklib, palbocyklib, abemacyklib) w skojarzeniu z IA lub fulwestrantem. Jest to terapia o ugruntowanej pozycji w leczeniu raka piersi i powinna stanowić standard postępowania terapeutycznego [24, 25].

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają wyczerpanie dostępnych opcji leczenia endokrynnego w ramach kolejnych linii leczenia po niepowodzeniu HTH obejmującej zastosowanie inhibitora CDK 4/6 [24–26]. Czas trwania odpowiedzi na HTH może wskazywać na prawdopodobieństwo uzyskania korzyści z kontynuowania HTH w ramach późniejszych linii leczenia raka piersi [25]. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej, brak progresji choroby u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi w ciągu 12 mies. od zastosowania 1. linii HTH stanowi wiarygodny biomarker kliniczny odnośnie do hormonowrażliwości chorych [24]. Stąd w przypadku progresji choroby po przebyciu hormonoterapii, w tym takiej z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 chorzy klasyfikowani są jako:

- pacjenci z hormonowrażliwym rakiem piesi, którzy są kandydatami do stosowania HTH w skojarzeniu lub bez skojarzenia z terapią celowaną, a także jako

- pacjenci oporni na leczenie hormonalne, którzy nie są kandydatami do stosowania HTH w skojarzeniu lub bez skojarzenia z terapią celowaną [24, 25].

U pacjentów z hormonowrażliwym rakiem piersi rekomenduje się stosowanie **terapii ukierunkowanych molekularnie**, takich jak:

- **elacestrant dla chorych z obecną mutacją w genie ESR1**,
- alpelisyb + fulwestrant dla chorych z obecną mutacją PIK3CA,
- kapiwasertyb + fulwestrant dla chorych z co najmniej jedną zmianą w PIK3CA, AKT1, PTEN
- lub inhibitory PARP (olaparyb lub talazoparyb) dla chorych z obecną mutacją BRCA 1/2 (Rysunek 8) [24–26].

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej – europejskie ESMO oraz amerykańskie NCCN rekomendują zastosowanie terapii elacestrantem jako standardowej terapii u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecnością mutacji w genie ESR1. Z kolei polska adaptacja wytycznych NCCN rekomenduje elacestrant, jednak należy wziąć pod uwagę, że polska adaptacja zaleceń NCCN bierze pod uwagę również status refundacyjny i dostępność danego leku w Polsce [24, 25, 109]. Elacestrant nie został ujęty w polskich wytycznych praktyki klinicznej PTOK z 2020 roku, ponieważ ich publikacja miała miejsce przed rejestracją elacestrantu w 2023 roku [4].

Zalecenia NICE dla elasestratu zawierają rekomendację w zakresie leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HR+ HER2- raka piersi z aktywującą mutacją ESR1, który rozwinął się po co najmniej jednej linii HTH w połączeniu z inhibitorem CDK 4/6 u kobiet, mężczyzn transpłciowych i osób niebinarnych, które przeszły menopauzę oraz u kobiet transpłciowych i mężczyzn, gdy nowotwór uległ progresji po co najmniej 12 mies. HTH w połączeniu z iCDK 4/6 [111].

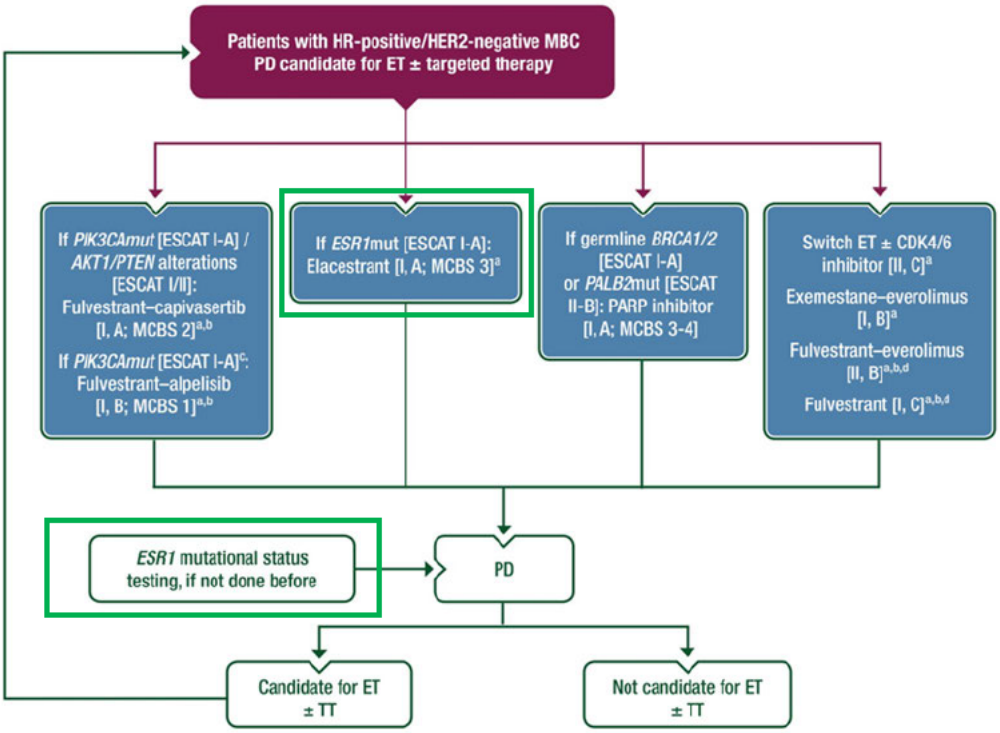
U pacjentów, u których doszło do progresji choroby zaleca się wykonanie diagnostyki w kierunku obecności mutacji ESR1, jeśli nie wykryto jej obecności na wcześniejszych etapach [24–26]. Jest to kluczowe dla wdrożenia skutecznego leczenia celowanego, ponieważ mutacja ESR1 ma niemal wyłącznie charakter nabyty [15, 16], a dłuższa ekspozycja na HTH zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji ESR1 u chorych z rakiem piersi [12, 17–19]. Zalecenia ASCO, ESMO i NCCN są zgodne co do tego, że badanie w kierunku mutacji **ESR1** należy wykonywać **w momencie progresji choroby po wcześniejszej hormonoterapii**, ponieważ mutacje te są zwykle **nabywane w trakcie leczenia** i najczęściej nie są obecne w guzie pierwotnym. Preferowaną metodą jest analiza **ctDNA z krwi (płynna biopsja)**, która charakteryzuje się większą czułością i jest rekomendowana jako badanie pierwszego wyboru. ESMO zaleca oznaczenie metodą **NGS** zarówno w osoczu, jak i w świeżej biopsji tkankowej, przy czym celem jest maksymalizacja szansy wykrycia mutacji po rozwinięciu oporności na hormonoterapię.

W przypadku braku możliwości zastosowania terapii ukierunkowanych molekularnie pacjenci, u których doszło do progresji choroby w kolejnej linii leczenia raka piersi mogą zastosować fulwestrant w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6, ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem lub fulwestrantem lub zastosować monoterapię fulwestrantem [24, 25]. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u chorych z

HR+ HER2- rakiem piersi należy zastosować nie mniej niż dwie linie HTH przed wdrożeniem alternatywnych, niehormonalnych terapii tj. CTH i ADC [24, 25].

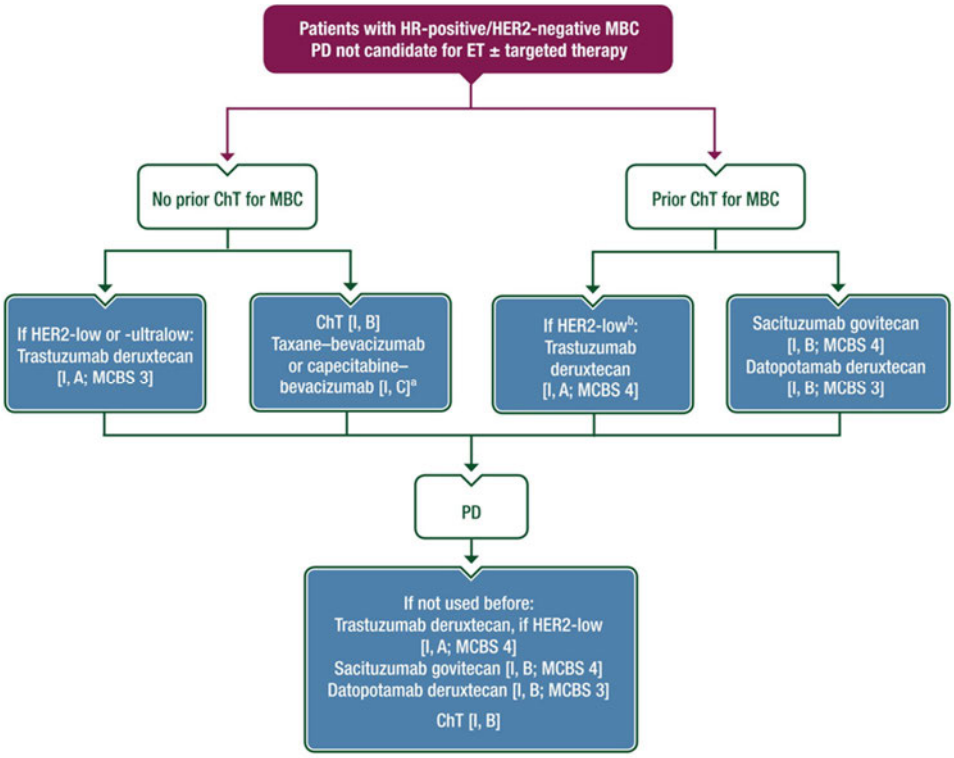
U pacjentów, którzy nie są kandydatami do stosowania HTH w skojarzeniu lub bez skojarzenia z terapią celowaną (Rysunek 9) wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie CTH oraz stosowanie ADC – trastuzumabu derukstekanu i sacytuzumabu gowitekanu. Stosowanie CTH jest głównie zalecane u pacjentów z masywnym zajęciem narządów miąższowych (ang. *visceral crisis*). Wytyczne ESMO zalecają stosowanie jednolekowej chemioterapii obejmującej antracyklinę, taksan, kapecytabinę, erybulinę, winorelbinę lub pochodną platyny. Terapią zalecaną dla pacjentów z rakiem piersi o statusie HER2-*low* jest trastuzumab derukstekanu. Sacytuzumab gowitekanu jest rekomendowany u chorych z rakiem piersi, którzy przebyli uprzednio 2 linie leczenia CTH [24, 25].

Rysunek 8.
Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2- u których doszło do progresji raka piersi i którzy są kandydatami do stosowania HTH w skojarzeniu lub bez skojarzenia z terapią celowaną wg ESMO "Living Guideline" (opracowanie z kwietnia 2025 – v1.2) [24]



Źródło grafiki: ESMO "Living Guideline" 2025 v1.2 [24].

Rysunek 9.
Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2- u których doszło do progresji raka piersi i którzy nie są kandydatami do stosowania HTH w skojarzeniu lub bez skojarzenia z terapią celowaną wg ESMO "Living Guideline" (opracowanie z kwietnia 2025 – v1.2) [24]



Źródło grafiki: ESMO "Living Guideline" 2025 v1.2 [24].

Rysunek 10.
Polska adaptacja zaleceń praktyki klinicznej NCCN dla elacestrantu (opracowanie z kwietnia 2026 roku – v2.2026) [109]

SYSTEMIC THERAPY FOR ER- AND/OR PR-POSITIVE RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE[a]

HER2-Negative and Postmenopausal or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression

See BINV-P 1 of 3 for general considerations for therapy selection for HR-positive, HER2-negative disease.

First-Line Therapy	Second- and/or Subsequent-Line Therapy
Preferred First-Line Therapy • Aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor[b] ▸ Aromatase inhibitor + Ribociclib (category 1)[c] ▸ Aromatase inhibitor + Abemaciclib ▸ Aromatase inhibitor + Palbociclib • For HER2-negative tumors with *PIK3CA* activating mutations: ▸ Fulvestrant/Inavolisib/Palbociclib, see BINV-Q 6 of 15 If disease progression on adjuvant endocrine therapy or relapse within 12 months of adjuvant endocrine therapy completion consider: • Fulvestrant[d] + CDK4/6 inhibitor[b] ▸ Fulvestrant + Ribociclib (category 1)[e] ▸ Fulvestrant + Abemaciclib (category 1)[e] ▸ Fulvestrant + Palbociclib	**Preferred Second- and/or Subsequent-Line Therapy** • Fulvestrant *or AI if fulvestrant was used in the first line* + CDK4/6 inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib, or Ribociclib) if CDK4/6 inhibitor not previously used (category 1)[f,g] • For HER2-negative tumors with *PIK3CA* or *AKT1* activating mutations or *PTEN* inactivating mutations and genomic changes (eg, deletion), see BINV-Q 6 of 15[h] • Everolimus + endocrine therapy (Exemestane, Fulvestrant, Tamoxifen)[i,j] **Useful in Certain Circumstances for Second- and/or Subsequent-Line Therapy** • Megestrol acetate - Estradiol • Abemaciclib[l] • Imlunestrant + Abemaciclib[m] • Targeted therapy, see BINV-Q 7 of 15, and emerging biomarker options, see BINV-Q 8 of 15

Other Recommended for First- and/or Subsequent-Line Therapy
• For HER2-negative and *ESR1* mutated tumors after a prior line of aromatase inhibitor ± CDK 4/6 inhibitor therapy (in adjuvant or metastatic setting), see BINV-Q 6 of 15 for options.
• Fulvestrant + aromatase inhibitor (Anastrozole, Letrozole) (category 1)[k]
• Fulvestrant
• Anastrozole
• Letrozole
• Tamoxifen
• Exemestane

Footnotes on BINV-P 3 of 3

Biomarkers Associated with ~~FDA-Approved~~ *Targeted* Therapies

Breast Cancer Subtype	Biomarker	Detection[u]	~~FDA-Approved~~ *Targeted* Agents	NCCN Category of Evidence	NCCN Category of Preference
HR-positive, HER2-negative	*PIK3CA* activating mutation	NGS, PCR	Fulvestrant/Inavolisib/Palbociclib[x]	Category 1	Preferred
HR-positive/ HER2-negative	*PIK3CA* activating mutation	NGS, PCR	Alpelisib/Fulvestrant	Category 1	Preferred
HR-positive/ HER2-negative	*PIK3CA or AKT1* activating mutations or *PTEN*[w] inactivating mutations and genomic changes (eg, deletion)	NGS, PCR	Capivasertib/Fulvestrant[y]	Category 1	Preferred[y]
HR-positive/ HER2-negative[u,v]	*ESR1* mutation[v]	NGS, PCR	Elacestrant[z]	Category 2A	Other recommended
			Imlunestrant[aa]	Category 2A	Other recommended

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2026 roku pacjenci z rakiem piersi w Polsce mają dostęp do leczenia w ramach:

- programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)",
- wykazu otwartego (załącznik A obwieszczenia refundacyjnego) oraz
- katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego) (Tabela 20) [83].

Większość spośród terapii wymienianych przez zalecenia praktyki klinicznej (Rozdz. 3) jest objęta refundacją w Polsce. Finansowaniem ze środków publicznych nie są obecnie objęte ewerolimus oraz możliwość ponownego leczenia z wykorzystaniem inhibitora CDK 4/6, a także leczenie ukierunkowane na obecność mutacji ESR1.

Produkt leczniczy Orserdu® jest ukierunkowany molekularnie na obecność aktywującej mutacji ESR1 [85]. Wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie elacestrantu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi z mutacją ESR1, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu HTH, w tym z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 [24, 25]. Produkt leczniczy Orserdu® nie jest jednak obecnie refundowany w Polsce. Refundacja elacestrantu u chorych z hormonowrażliwym przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii HTH, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 pozostaje niezaspokojoną potrzebą medyczną [83].

Tabela 20.
Podsumowanie refundacji w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w Polsce (stan na kwiecień 2026 roku) [4, 83]

Linia leczenia	Refundowane leki	Dodatkowe informacje	Metoda finansowania
Pierwsza lub druga	iCDK 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib)	• w skojarzeniu z IA lub fulwestrantem	Program lekowy B.9.FM
	Alpelisyb	• wyłącznie pacjenci z obecną mutacją PIK3CA • w skojarzeniu z fulwestrantem w 1. lub 2. linii leczenia (po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu HTH z zastosowaniem IA)	Program lekowy B.9.FM

Linia leczenia	Refundowane leki	Dodatkowe informacje	Metoda finansowania
	Kapiwasertyb	• wyłącznie pacjenci z obecnymi zmianami w PIK3CA/AKT1/PTEN • w skojarzeniu z fulwestrantem w 1. linii tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca iCDK 4/6	Program lekowy B.9.FM
	IA (anastrozol, letrozol, eksemestan)	• refundacja w 1. lub 2. rzucie HTH	Katalog A
	Tamoksyfen	• w 1. lub 2. linii leczenia	Katalog A
Druga lub trzecia	PARPi* (olaparyb, talazoparyb)	• wyłącznie pacjenci z obecnością germinalnych BRCA 1/2 • monoterapia, po uprzednim zastosowaniu HTH (z lub bez zastosowania iCDK 4/6 w leczeniu paliatywnym)	Program lekowy B.9.FM
	Kapiwasertyb	• wyłącznie pacjenci z obecnymi zmianami w PIK3CA/AKT1/PTEN • w skojarzeniu z fulwestrantem w 2. lub 3. linii (po progresji lub nawrocie raka piersi u chorych w trakcie lub po zakończeniu HTH)	Program lekowy B.9.FM
Druga lub kolejne linie leczenia	Trastuzumab derukstekan	• wyłącznie pacjenci z niską ekspresją HER2 (HER2-low) • monoterapia, po uprzednim leczeniu systemowym	Program lekowy B.9.FM
Czwarta lub kolejne linie leczenia	Sacytuzumab gowitekan	• u pacjentów uprzednio leczonych min. 1 linią HTH (samodzielnej bądź w skojarzeniu w tym – łącznie z iCDK 4/6) na jakimkolwiek etapie choroby i min. 2 liniami CTH**	Program lekowy B.9.FM
Niezależnie od linii leczenia	Chemioterapia***	x	Katalog C

iCDK 4/6 – inhibitor kinaz zależnych od cyklin 4/6; IA – inhibitory aromatazy; PARPi – inhibitor polimerazy poli-ADP-rybozy.
* W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem PARPi.
** Jeśli czas wolny od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania CTH okołooperacyjnej, jest ona traktowana jako 1 linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej.
*** Cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, kapecytabina, karboplatyna, kwas zoledronowy, lapatynib, metotreksat, nab-paklitaksel, paklitaksel, tamoksyfen, trastuzumab, winkrystyna, winorelbina.

PROGRAM LEKOWY B.9.FM. „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD 10: C50)"

Program lekowy B.9.FM. obejmuje leczenie chorych z zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi:

- inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem,
- lekami stosowanymi w zależności od obecności mutacji:
  - PIK3CA – alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem,
  - PIK3CA, AKT1 lub PTEN – kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem lub
  - BRCA 1/2 – talazoparyb, olaparyb,
- trastuzumabem derukstekanu, stosowanym u pacjentów z niską ekspresją HER2 oraz
- sacytuzumabem gowitekanu, stosowanym u chorych, którzy przebyli co najmniej jedną linię HTH oraz co najmniej dwie linie CTH (jedna spośród CTH mogła mieć charakter okołooperacyjny wczesnego raka piersi) [83].

KATALOG APTECZNY/OTWARTY

W ramach wykazu leków aktualnie refundowanych w Polsce, ujętych w katalogu otwartym (załącznik A do obwieszczenia) we wskazaniu rak piersi (ICD-10: C50) finansowane są:

- niesteroidowe oraz steroidowe IA: anastrozol, letrozol, eksemestan,
- antyestrogen: tamoksyfen oraz
- analogi gonadoliberyny: goserelina (Tabela 21) [83].

Tabela 21.
Leki ujęte w kat. otwartym (załącznik A) w leczeniu raka piersi [83, 113]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	OD.	Wysokość dopłaty pacjenta	Kat. dost.
Anastrozol	Anastrozol Bluefish	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	3,89 zł	Rp
	Anastrozole Eugia				0,34 zł	
	Anastrozol Teva				0,00 zł/10,07zł[a]	
	Arimidex				12,53 zł	
	Atrozol				7,15 zł	
	Egistrozol				11,61 zł	
Eksemestan	Glandex	Nowotwory złośliwe, rak piersi w II rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	Bezpłatny do limitu	24,48 zł	Rp
	Symex				24,48 zł	
Goserelina[b]	Reseligo	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 zł	Rp
	Xanderla[c]				7,78 zł	
	Zoladex				61,07 zł	
Letrozol	Aromek	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	4,30 zł	Rp
	Clarzole				4,67 zł	
	Etruzil				0,00 zł/9,02 zł[a]	
	Lametta				4,78 zł	
	Letrozole Eugia				0,00 zł/4,67 zł	
	Letrozole Bluefish				3,87 zł	
Tamoksyfen	Tamoxifen-Egis[d]	Nowotwory złośliwe	x	Bezpłatny do limitu	0,00 zł	Rp
	Tamoxifen Sandoz[e]					

OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza.
a) Różne kwoty dopłaty dla preparatów różniących się kodem EAN.
b) Wskazanie rejestracyjne dotyczy wyłącznie kobiet w okresie przed- oraz okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne[114–116].
c) Xanderla jest również objęta refundacją do 3 cykli we wskazaniu: zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników.
d) Wskazanie rejestracyjne Tamoxifen-Egis dotyczy leczenia raka piersi [117].
e) Wskazanie rejestracyjne Tamoxifen Sandoz dotyczy leczenia uzupełniającego po pierwotnej terapii raka piersi i leczenia zaawansowanego raka piersi z przerzutami [118].

KATALOG CHEMIOTERAPII

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2026 roku w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu rak piersi (ICD-10: C50) w Polsce finansowany jest szereg leków zestawionych poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Leki ujęte w kat. chemioterapii we wskazaniu ICD-10: C50 [83, 113]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak piersi	Kat. dost.	OD
Cisplatyna	Cisplatinum Accord	Rp	B
	Cisplatin-Ebewe	Rpz	B
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu), Cyclophosphamide Sandoz	Lz	B
	Endoxan (tabletki)*	Rp	B
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe	Rp	B
	Docetaxel Accord	Rpz	B
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord	Lz	B
	Doxorubicin-Ebewe	Rp	B
Doksorubicyna liposomalna	Myocet liposomal	Rpz	B
Doksorubicyna liposomalna pegylowana	Caelyx pegylated liposomal, Zolsketil pegylated liposomal	Rpz	B
Epirubicyna	Epirubicin Accord, Epirubicin-Ebewe	Lz	B
Erybulina**	Eribulin Baxter, Eribulin Ever Pharma	Rpz	B
Etopozyd	Etopozyd Accord, Etoposid-Ebewe	Lz	B
Fluorouracyl	5-Fluorouracil - Ebewe, Fluorouracil Accord, Fluorouracil medac	Rp	B
Fulwestrant***	Fulwestrant Accord, Fulvestrant EVER Pharma, Fulvestrant Stada, Fulvestrant SUN, Fulvestrant Vipharm	Rp	B
Gemcytabina	Gemsol, Gemcitabinum Accord	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Kapecytabina	Capecitabine Accord, Capecitabinum Glenmark, Ecansya	Rpz	B
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord	Lz	B
	Carboplatin-Ebewe	Rp	B
Kwas zoledronowy#	Osporil, Zoledronic Acid Accord, Zoledronic Acid Noridem, Zomikos	Rpz	B
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)*	Lz	B
	Metotreksat Accord	Rpz	B
Nab-paklitaksel##	Apexelsin, Naveruclif	Rpz	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp	B
	Paclitaxelum Accord	Lz	B
Tamoksyfen***	Tamoxifen EGIS	Rp	B
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine medac, Vinorelbine Zentiva	Rp	B

* Informację o postaci farmaceutycznej podano tylko w przypadku różnic w kategorii dostępności; ** Leczenie dorosłych pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej jednego cyklu CTH w leczeniu zaawansowanej postaci choroby, po uprzednim stosowaniu substancji z grupy antracyklin oraz taksanów w terapii adiuwantowej lub w leczeniu przerzutowej choroby nowotworowej, chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania; *** Wskazanie w hormonowrażliwym raku piersi (HR+); # Uzupełniające leczenie pooperacyjne chorych na raka piersi po menopauzie; ## W monoterapii przerzutowego raka piersi u pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami.
B – bezpłatnie dla pacjenta; Lz – lecznictwo zamknięte; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W celu analizy stanowisk wybranych agencji HTA, dotyczących finansowania terapii elacestrantem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, którzy stosowali wcześniej przynajmniej jedną linię HTH, w połączeniu z inhibitorem CDK 4/6 przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą, tj. w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Kanadzie (CDA-AMC / CADTH), Niemczech (IQWIG), Francji (HAS) i w Australii (PBAC).

Kanadyjska i polska agencja nie wydały jeszcze rekomendacji w sprawie finansowania omawianej interwencji. Produkt leczniczy Orserdu® (elacestrant) w 2024 roku został zakwalifikowany przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, jednak lek nie został ujęty w ostatecznym wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności publikowanym przez Ministerstwo Zdrowia [66, 119].

Agencje HAS, IQWiG i PBAC wydały rekomendacje obejmujące stosowanie elacestrantu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi z mutacją ESR1, którzy byli leczeni wcześniej przynajmniej jedną linią HTH, w połączeniu z inhibitorem CDK 4/6. Francuska agencja HAS w czerwcu 2024 roku wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania terapii elacestrantem [120]. Niemiecka agencja IQWIG wydała rekomendację w kwietniu 2024 roku. Agencja IQWIG wskazała, że terapia elacestrantem w wyżej wymienionym wskazaniu wykazuje korzyść kliniczną w populacji kobiet po menopauzie, które w stadium zaawansowanym lub przerzutowym raka piersi przeszły dwie linie HTH. W rekomendacji IQWIG wskazano natomiast, że stosowanie elacestrantu nie wykazuje korzyści klinicznej u mężczyzn oraz u kobiet po menopauzie, które w stadium zaawansowanym lub przerzutowym raka piersi przeszły jedną linią HTH [121]. Australijska agencja PBAC wydała negatywną rekomendację dla omawianej interwencji, wskazując na względy ekonomiczne (Tabela 23) [122].

Agencje z Wielkiej Brytanii (NICE, SMC) wydały rekomendacje dotyczące finansowania terapii elacestrantem w węższej populacji tj. u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi z mutacją ESR1, którzy byli leczeni wcześniej przynajmniej jedną linią HTH, w połączeniu z inhibitorem CDK 4/6 i u których nastąpiła progresja choroby po ≥ 12 mies. leczenia. Agencja NICE w lutym 2025 roku opublikowała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania terapii elacestrantem w tym wskazaniu [111]. SMC oceniała terapię w pełnym wskazaniu, przy czym wnioskodawca zwrócił się z prośbą o ograniczenie stosowania elacestrantu do pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby po co najmniej 12-miesięcznym wcześniejszym leczeniu terapią hormonalną w połączeniu z inhibitorem kinazy zależnej od cykliny (CDK) 4/6. W listopadzie 2025 roku agencja SMC opublikowała negatywną rekomendację, wskazując, że po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów oraz w wyniku procesu z udziałem pacjentów i lekarzy, argumentacja przemawiająca za opłacalnością kosztową elacestrantu została uznana za niewystarczającą (Tabela 23) [123], niemniej lek jest w trakcie ponownej oceny SMC.

[redacted]

Tabela 23.
Rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania w terapii elacestrantem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi z mutacją ESR1 [66, 111, 120–123]

Agencja HTA	Rekomendacja i wskazanie (data wydania / publikacji rekomendacji)
AOTMiT	TLI [66], Leczenie kobiet po menopauzie i mężczyzn z HR+ HER2- miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii HTH, w tym leczenia z zastosowaniem iCDK 4/6 (21 lutego 2024 roku, opublikowano 19 marca 2024 roku)
HAS	PR[c, d] [120]; Leczenie kobiet po menopauzie i mężczyzn z HR+ HER2-, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii HTH, w tym leczenia z zastosowaniem iCDK 4/6 (26 czerwca 2024 roku, opublikowano 1 lipca 2024 roku)
IQWIG	Korzyść kliniczna (ang. *considerable added benefit)*[a] / niepotwierdzona korzyść kliniczna (ang. *added benefit not proven*)[b] [121]; Leczenie kobiet po menopauzie i mężczyzn z HR+ HER2-, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii HTH, w tym leczenia z zastosowaniem iCDK 4/6 (12 kwietnia 2024 roku, zaktualizowano 2 maja 2024 roku)
NICE	PR [111], Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HR+ HER2- raka piersi z aktywującą mutacją ESR1, który rozwinął się po co najmniej jednej linii HTH w połączeniu z inhibitorem CDK 4/6 u kobiet, mężczyzn transpłciowych i osób niebinarnych, które przeszły menopauzę oraz u kobiet transpłciowych i mężczyzn, gdy nowotwór uległ progresji po co najmniej 12 mies. HTH w połączeniu z iCDK 4/6 (opublikowano 10 lutego 2025 roku)
SMC	NR [123], Leczenie kobiet po menopauzie i mężczyzn z HR+ HER2-, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii HTH, w tym leczenia z zastosowaniem iCDK 4/6 (10 października 2025 roku, opublikowano 10 listopada 2025 roku) Wnioskodawca zwrócił się z prośbą o ograniczenie stosowania elacestrantu do pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby po co najmniej 12-miesięcznym wcześniejszym leczeniu terapią hormonalną w połączeniu z inhibitorem kinazy zależnej od cykliny (CDK) 4/6/ reocena w toku
PBAC	NR [122], Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy HR+ HER2- rak piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1 (opublikowano w marcu 2025 roku)
CDA-AMC / CADTH	BR

BR – brak rekomendacji; iCDK 4/6 – inhibitor kinaz zależnych od cyklin 4/6; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja; TLI – wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.
a) Korzyść kliniczna – populacja kobiet po menopauzie, które przeszły dwie linie HTH w stadium zaawansowanym lub przerzutowym.
b) Niepotwierdzona korzyść kliniczna – populacja mężczyzn oraz populacja kobiet po menopauzie, które przeszły jedną linie HTH w stadium zaawansowanym lub przerzutowym.
c) Agencja HAS wydała negatywną decyzję dotyczącą wczesnego dostępu do terapii elacestrantem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi z mutacją ESR1, którzy zastosowali wcześniej przynajmniej jedną linię HTH, w połączeniu z inhibitorem CDK 4/6 i nie kwalifikują się do leczenia lekami z grupy inhibitorów PARP [124].
d) Korzyść kliniczna (SMR): umiarkowana; Dodatkowa korzyść kliniczna (ASMR): V.

5. Aktualna praktyka kliniczna

Najnowsze dostępne dane NFZ dotyczące liczby pacjentów otrzymujących leczenie w ramach programu lekowego B.9.FM obejmują 2025 rok. Zgodnie z tymi danymi, w 2025 roku leczenie z wykorzystaniem inhibitora CDK 4/6 otrzymało ponad 9 000 pacjentów, terapie celowane otrzymywało od ok. 60 chorych do 485 chorych, a koniugaty (ADC) od ok. 500 chorych do 1500 chorych w zależności od stosowanej substancji (Tabela 24) [125].

Tabela 24.
Liczba pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi e sprawozdanym świadczeniem z podaniem leku w ramach programu lekowego B.9.FM w 2025 roku [125]

Rodzaj terapii	Nazwa substancji	2025 rok
Inhibitor CDK 4/6	ABEMACICLIBUM	2989
	RIBOCICLIBUM	4934
	PALBOCICLIBUM	1523
Lek celowany Wymagana udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN	CAPIVASERTIBUM	74
Lek celowany Wymagana udokumentowana obecność mutacji genu PIK3CA	ALPELISIBUM	194
Lek celowany Wymagana udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2	OLAPARIBUM	485
Lek celowany Wymagana udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2	TALAZOPARIBUM	58
Koniugat Dla pacjentów HER2-low	TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM	1463
Koniugat	SACITUZUMABUM GOVITECANUM	477

Mimo, że wytyczne praktyki klinicznej zalecają, by pacjenci po niepowodzeniu hormonoterapii zawierającej inhibitor CDK 4/6 – zwłaszcza po długiej ekspozycji na to leczenie – byli leczeni z wykorzystaniem hormonoterapii bądź odpowiednich terapii celowanych, w Polsce nadal w praktyce stosuje się u takich osób chemioterapię. Zgodnie z danymi opublikowanymi w 2025 roku (Pogoda et al.), w Polsce po niepowodzeniu leczenia zawierającego inhibitor CDK 4/6:

- w drugiej linii leczenia chemioterapię otrzymało ok. 50% chorych, a leczenie endokrynne 35% chorych,
- w trzeciej i czwartej linii leczenia chemioterapię otrzymało 70–75% chorych, a leczenie endokrynne 12–14% pacjentów [53].

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają do stosowania w ramach jednolekowej chemioterapii obejmującej antracyklinę, taksan, kapecytabinę, erybulinę, winorelbinę lub pochodną platyny. W analizie weryfikacyjnej dla leku Trodelvy stosowanego w hormonowrażliwym zaawansowanym raku piersi, dr n. med. Joanna Streb wskazała, że „obecnie stosowane technologie w ocenianym wskazaniu to

chemioterapia jednolekowa: **kapecytabina, karboplatyna, winorelbina, gemcytabina** i inne schematy chemioterapii. Natomiast za najskuteczniejszą technologię została uznana kapecytabina."

Rysunek 11.
Ścieżki leczenia pacjentów z zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi, u których doszło do niepowodzenia leczenia zawierającego inhibitor CDK 4/6 (dane dla Polski, lata 2019–2023) [53]

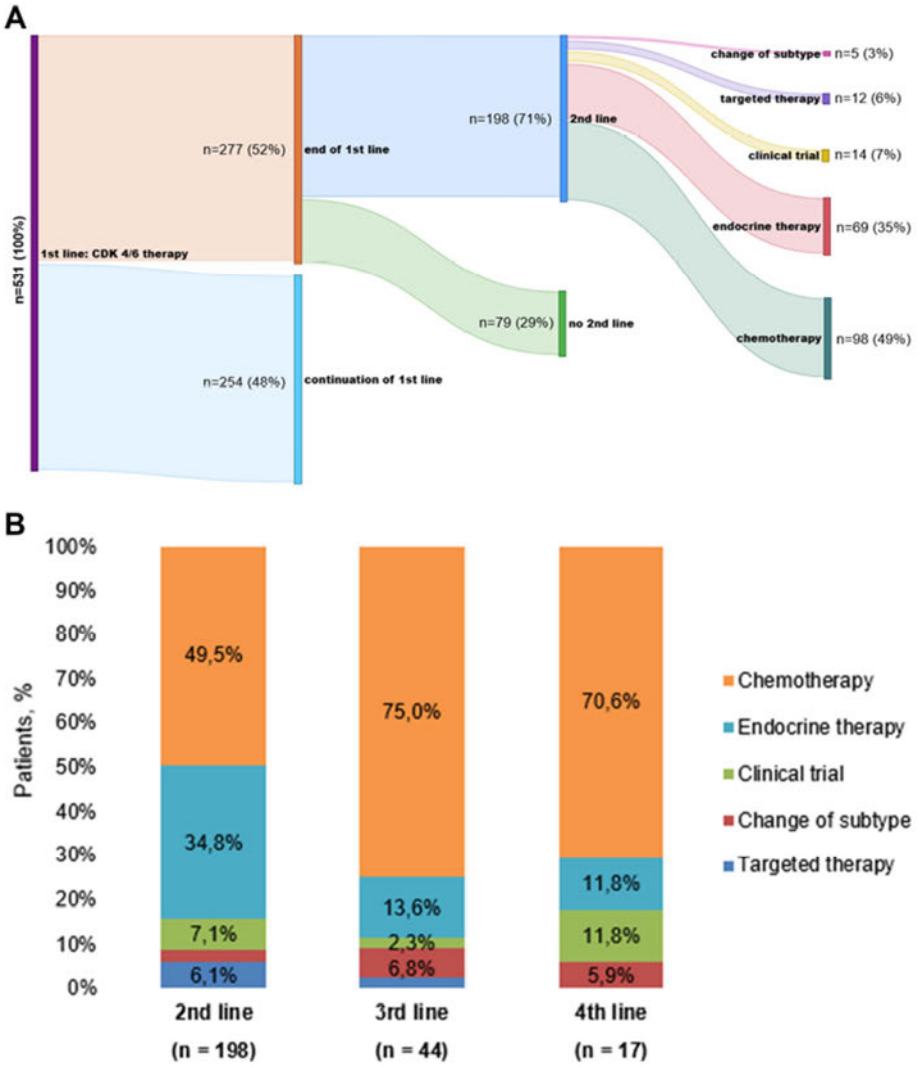


Figure 2 The treatment path of patients treated with CDK4/6 inhibitors is in the first line. Data include the number and percentage of patients transitioning between treatment lines (**A**). Types of treatment used in subsequent lines of therapy (**B**).

Szczegółowych informacji o leczeniu stosowanym po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem inhibitora CDK 4/6 dostarcza też praca Duchnowska et al. z 2026 roku. Zgodnie z danymi zebranymi w ramach badania POLiCDK, które objęło chorych leczonych w Polce w latach 2017–2025 w 16 ośrodkach, chorzy otrzymywali hormonoterapię, ale także i różną chemioterapię [126], najczęściej antracykliny, taksany, kapecytabinę i winorelbinę.

Schemat chemioterapii	Liczba pacjentów	Odsetek
A	**69**	**12,2%**
AC	47	8,3%
A - CAP	1	0,2%
C	13	2,3%
C - CAP	3	0,5%
C - CAP - V	1	0,2%
C - M	5	0,9%
C - M - CAP	1	0,2%
C - V	2	0,4%
F	1	0,2%
T	**127**	**22,4%**
T - P	6	1,1%
CAP	**170**	**30,0%**
CAP - V	8	1,4%
P	37	6,5%
P - E	1	0,2%
P - G	4	0,7%
V	**65**	**11,5%**
F - V	1	0,2%
T - CAP	1	0,2%
T - G	1	0,2%
P - CAP	1	0,2%
G	1	0,2%
Kolorem oznaczono schematy stosowane u >10% pacjentów	566	100,0%

6. Definiowanie problemu decyzyjnego (PICOS)

6.1. Populacja

Raport HTA obejmuje populacje pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 *albo* łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy (*subpopulacja wyżej opisanej populacji*).

- Kobiety po menopauzie i mężczyźni z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR-dodatnim (HR+, ang. *hormone receptor positive*), HER2-ujemnym (HER2-, ang. *human epidermal growth factor receptor 2*) rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 (ang. *estrogen receptor 1*), którzy przebyli co najmniej jedną linię hormonoterapii (HTH), łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 (ang. *cyclin-dependent kinases 4/6*) i spełniają kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego *albo* łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 (ang. *cyclin-dependent kinases 4/6*) trwającą co najmniej 12 miesięcy i spełniają kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (*subpopulacja wyżej opisanej populacji*)

Wnioskowana populacja obejmuje chorych ze wskazania rejestracyjnego EMA dla elacestrantu tj. *„Produkt leczniczy ORSERDU w monoterapii jest wskazany do leczenia kobiet po menopauzie i mężczyzn z ER-dodatnim (ang. estrogen receptor (ER) positive), HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK4/6”* [85]. W wielu badaniach wykazano, że obecność mutacji ESR1 u pacjentów z rakiem piersi w porównaniu z jej brakiem (tj. obecnością ESR1 typu dzikiego) wiąże się z krótszym czasem przeżycia wolnego od progresji oraz krótszym przeżyciem całkowitym. Tym samym przerzutowy lub miejscowo zaawansowany HR+ HER2- rak piersi z obecną mutacją ESR1 jest chorobą o złym rokowaniu, dla których istnieje wysoka niezaspokojona potrzeba medyczna [20, 61, 65, 66]. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u hormonowrażliwych pacjentów, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu hormonoterapii rekomendowane jest zastosowanie terapii celowanych, ukierunkowanych na obecność poszczególnych mutacji [24, 25]. Kluczowy staje się dostęp do terapii ukierunkowanej na obecność mutacji ESR1, która pozwala pokonać oporność na leczenie i stanowi opcję terapeutyczną dla chorych z hormonowrażliwym rakiem piersi. Wnioskiem o refundację objęta jest grupa pacjentów, dla których istnieje wysoka potrzeba dostępu do terapii ukierunkowanej na obecność mutacji ESR1, która przyczynia się do przedłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby.

Mutacja ESR1 ma niemal wyłącznie charakter nabyty [15, 16]. Dłuższa ekspozycja pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi na hormonoterapię zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji ESR1 [12, 17–19]. W przypadku progresji choroby podczas leczenia endokrynnego i inhibitorem CDK4/6 pacjentów klasyfikuje się jako kwalifikujących się lub niekwalifikujących się do dalszego leczenia opartego na terapii endokrynnej („*endocrine sensitive*" i „*endocrine resistant*"). Zgodnie z wytycznymi ESMO pacjenci, którzy pozostawali na wcześniejszej terapii inhibitorem CDK4/6 przez ≥12 miesięcy, są klinicznie definiowani jako „wrażliwi na leczenie endokrynne" i uznawani za kandydatów do dalszego leczenia hormonalnego. W związku z tym subpopulacja z populacji EMA określa szczególną grupę pacjentów wrażliwą na leczenie hormonalne, z długą uprzednią ekspozycją na leczenie endokrynne i inhibitor CDK4/6.

Diagnostyka obejmująca analizę krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) jest kluczowa, ponieważ pozwala na określenie przyczyny oporności na leczenie po przebyciu HTH oraz umożliwia wdrożenie leczenia celowanego elacestrantem [12, 49]. Mutacja ESR1 pojawia się u chorych z progresją po hormonoterapii, dlatego zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej rekomendowane jest wykonywanie badań w kierunku obecności tej mutacji po każdej kolejnej progresji choroby (jeśli nie została ona wykryta na wcześniejszych etapach leczenia) [24–26]. Analiza ctDNA pozwala na dynamiczne śledzenie zmian molekularnych u pacjentów z rakiem piersi i jest to metoda rekomendowana przez Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka [12].

6.2. Interwencja

- Monoterapia elacestrantem (ELA).

Wnioskowana interwencja jest zgodna ze wskazaniem i dawkowaniem rejestracyjnym dla elacestrantu [85]. Wyniki badania rejestracyjnego EMERALD wykazały, że stosowanie elacestrantu w porównaniu z HTH wiązało się z istotną statystycznie przewagą odnośnie do przedłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby. Stosowanie elacestrantu w porównaniu z HTH u pacjentów z obecną aktywującą mutacją ESR1 wiązało się z istotną statystycznie 46-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR = 0,54 [0,39; 0,76]) [85, 90]. Szczególnie wysokie korzyści terapeutyczne odnotowano w subpopulacji pacjentów z badania EMERALD z obecną aktywującą mutacją ESR1, u których doszło uprzednio do progresji choroby po ≥12 mies. HTH zawierającej inhibitor CDK 4/6. W tej grupie chorych wykazano, że stosowanie elacestrantu w porównaniu z HTH wiązało się z istotną statystycznie przewagą odnośnie do przedłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby. Wśród pacjentów z uprzednią długą, trwającą ponad 12 miesięcy ekspozycją na leczenie inhibitorem CDK 4/6 stosowanie elacestrantu w porównaniu z HTH wiązało się z istotną statystycznie, niemal 60-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR = 0,41 [0,26; 0,63]). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła aż 8,6 mies. u pacjentów leczonych elacestrantem w porównaniu z niecałymi dwoma miesiącami (1,9 mies.) u chorych stosujących HTH [18].

6.3. Komparatory

- Hormonoterapia (leczenie endokrynne), obejmująca monoterapię z zastosowaniem fulwestrantu, letrozolu, anastrozolu, eksemestanu lub tamoksyfenu,
- chemioterapia,
- sacytuzumab gowitekan.

Uzasadnienie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, komparatorami w analizach HTA powinny być przede wszystkim opcje terapeutyczne, które w praktyce klinicznej będą stanowić alternatywę dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane [127].

U pacjentów z hormonowrażliwym rakiem piersi rekomenduje się stosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie dopasowanych do występujących mutacji genetycznych. Zaleca się elacestrant dla chorych z obecną mutacją w genie ESR1, alpelisyb + fulwestrant dla chorych z obecną mutacją PIK3CA, kapiwasertyb + fulwestrant dla chorych z co najmniej jedną zmianą w PIK3CA, AKT1, PTEN oraz inhibitory PARP (olaparyb lub talazoparyb) dla chorych z obecną mutacją BRCA 1/2 (Rozdz. 3) [24–26]. W przypadku braku możliwości zastosowania terapii ukierunkowanych molekularnie pacjenci, u których doszło do progresji choroby w kolejnej linii leczenia raka piersi mogą zastosować fulwestrant w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6, ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem lub fulwestrantem lub zastosować hormonoterapię, np. monoterapię fulwestrantem [24, 25].

Finansowaniem ze środków publicznych nie są obecnie objęte ewerolimus oraz możliwość ponownego leczenia z wykorzystaniem inhibitora CDK 4/6, a także leczenie ukierunkowane na obecność mutacji ESR1. Stąd zarówno ponowne leczenie inhibitorem CDK 4/6, a także schematy z ewerolimusem nie stanowią komparatora dla elacestrantu (Rozdz. 4.1). Podobnie, komparatorami dla elacestrantu nie są również leki celowane, ukierunkowane na inne niż ESR1 mutacje – alpelisyb + fulwestrant, kapiwasertyb + fulwestrant, talazoparyb i olaparyb. Komparatora nie stanowi również trastuzumab derukstekan, leczenie przypisane pacjentom o specyficznym podtypie raka piersi tj. z niską nadekspresją HER2 (HER2-low).

Pacjenci z populacji docelowej to głównie chorzy hormonowrażliwi, u których podstawową rozważaną opcją terapeutyczną jest leczenie endokrynne. Stąd to refundowana w Polsce terapia hormonalna obejmująca fulwestrant, inhibitory aromatazy oraz tamoksyfen będzie stanowić opcję zastępowaną przez elacestrant. Ze względu na obserwowaną praktykę kliniczną w Polsce (Rozdz. 5), komparatory dla elacestrantu będą też stanowić opcje leczenia takie jak chemioterapia oraz sacytuzumab gowitekan, które jednak głównie przewiduje się do stosowania na dalszych etapach ścieżki terapeutycznej, zwłaszcza sacytuzumab gowitekan, który w Polsce jest refundowany u pacjentów po niepowodzeniu zarówno hormonoterapii jak i chemioterapii.

6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite pacjentów,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- odpowiedź na leczenie,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

6.5. Metodyka

- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów

7.1. Elacestrant

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogeny, kod ATC: L02BA04 [85].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Elacestrant, będący związkiem tetrahydronaftalenowym, jest silnie działającym, selektywnym, doustnym antagonistą i degradatorem receptora estrogenowego alfa (ERα) [85].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana [85].

ORSERDU 86 mg tabletki powlekane

Niebieska do jasnoniebieskiej, dwuwypukła, okrągła tabletka powlekana, z wytłoczonym napisem „ME" po jednej stronie i gładka z drugiej strony. Średnica w przybliżeniu: 8,8 mm [85].

ORSERDU 345 mg tabletki powlekane

Niebieska do jasnoniebieskiej, dwuwypukła, owalna tabletka powlekana, z wytłoczonym napisem „MH" po jednej stronie i gładka z drugiej strony. Wielkość w przybliżeniu: 19,2 mm (długość), 10,8 mm (szerokość) [85].

Substancje pomocnicze:

- rdzeń tabletki,
- celuloza mikrokrystaliczna [E460],
- celuloza mikrokrystaliczna silikonowana,
- krospowidon [E1202],
- magnezu stearynian [E470b],
- krzemionka koloidalna [E551] [85].

Otoczka tabletki:

Opadry II 85F105080 Blue zawierający alkohol poliwinylowy [E1203], tytanu dwutlenek [E171], makrogol [E1521], talk [E553b] i błękit brylantowy FCF, lak aluminiowy [E133] [85].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy ORSERDU w monoterapii jest wskazany do leczenia kobiet po menopauzie i mężczyzn z ER-dodatnim (ang. *estrogen receptor (ER) positive*), HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 [85].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Zalecana dawka to 345 mg (jedna tabletka powlekana 345 mg), raz na dobę [85].

Maksymalna zalecana dobowa dawka produktu ORSERDU wynosi 345 mg [85].

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [85].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [85].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych elacestrantem przedstawiono poniżej (Tabela 25) [85].

Tabela 25.
Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi leczonych elacestrantem w monoterapii w dawce 345 mg w ramach badań klinicznych [85]

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania*	
		Elacestrant (N = 301)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	• Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	• Niedokrwistość
	Często	• Zmniejszenie liczby limfocytów
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	• Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często	• Bezsenność

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania*	
		Elacestrant (N = 301)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	• Ból głowy
	Często	• Zawroty głowy, • omdlenia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	• Uderzenia gorąca[a]
	Niezbyt często	• Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa[a]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	• Duszność, • kaszel[a]
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	• Nudności, • wymioty, • biegunka, • zaparcia, • ból brzucha[a], • niestrawność[a]
	Często	• Ból jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	• Ostra niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	• Wysypka[a]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	• Ból stawów, • ból pleców
	Często	• Ból kończyn, • ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej[a], • ból kości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	• Zmęczenie
	Często	• Osłabienie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	• Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, • zwiększenie stężenia trójglicerydów, • zwiększenie stężenia cholesterolu, • zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, • zmniejszenie stężenia wapnia, • zwiększenie stężenia kreatyniny, • zmniejszenie stężenia sodu, • zmniejszenie stężenia potasu
	Często	• Zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi

* Działania niepożądane wymieniono według następującej klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych zgodnie z wytycznymi Rady ds. Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (CIOMS): bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji narządów i układów oraz zgodnie z malejącą częstością.

a) Częstość odnosi się do grupy podobnych terminów.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Orserdu (podmiot odpowiedzialny Stemline Therapeutics B.V.) otrzymał w dniu 15 września 2023 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Unii Europejskiej [85].

7.2. Fulwestrant

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogeny, kod ATC: L02BA 03 [128–132].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Fulwestrant jest kompetycyjnym antagonistą receptora estrogenowego, wykazując porównywalne z estradiolem powinowactwo. Fulwestrant blokuje troficzne działanie estrogenów nie wykazując nawet częściowego (estrogenopodobnego) działania agonistycznego. Mechanizm działania polega na zmniejszeniu ilości (*down-regulation*) białka receptorowego receptora estrogenowego. W badaniach klinicznych, u kobiet po menopauzie, z pierwotnym rakiem piersi, stwierdzono, że fulwestrant w porównaniu z placebo znacząco zmniejszał ilość (*down-regulation*) białka receptora estrogenowego w guzach zawierających receptory estrogenowe (ER). Stwierdzono także, że w znaczącym stopniu zmniejszyła się ekspresja receptora progesteronowego, co potwierdza brak wewnętrznej aktywności estrogenowej. W przypadku leczenia neoadiuwantowego guzów piersi u kobiet po menopauzie wykazano także, że fulwestrant w dawce 500 mg w większym stopniu ogranicza ekspresję receptora estrogenowego i markera proliferacji Ki67 niż fulwestrant w dawce 250 mg [128–132].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce [128–132].

Przezroczysty, bezbarwny do żółtego, [128–132] oleisty [130] i lepki roztwór [128–132], bez widocznych cząsteczek stałych [129–132].

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 250 mg fulwestrantu w 5 ml roztworu. Każdy ml zawiera 50 mg fulwestrantu [128–132].

Substancje pomocnicze o znanym działaniu (na 5 ml)

- Etanol (96%, 500 mg)
- Alkohol benzylowy (500 mg)
- Benzoesan benzylu (750 mg) [128–132].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

- 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 rozsianego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor*, HR), bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) u kobiet, które wcześniej stosowały leczenie hormonalne [128–132].

U kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym leczenie skojarzone z palbocyklibem należy stosować jednocześnie z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone releasing hormone*, LHRH) [128–132].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dorosłe pacjentki (także starsze pacjentki)

Zalecana dawka produktu leczniczego to 500 mg, podawana w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki [128–132].

Gdy fulwestrant jest stosowany w skojarzeniu z palbocyklibem, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego palbocyklibu [128–132].

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego fulwestrantem z palbocyklibem i przez cały czas jego trwania pacjentki w wieku przed- i okołomenopauzalnym powinny stosować leczenie agonistami LHRH zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką kliniczną [128–132].

Sposób podawania

Fulwestrant należy podawać powoli (czas jednego wstrzyknięcia 1-2 minuty), domięśniowo w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 5 ml, każde w inny pośladek (mięsień pośladkowy) [128–132].

Należy zachować ostrożność podczas podawania fulwestrantu w górno-boczną okolicę pośladka, ze względu na bliskość nerwu kulszowego [128–132].

PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciąża i okres karmienia piersią
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [128–132].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych fulwestrantem przedstawiono poniżej (Tabela 26) [132].

Tabela 26.
Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych fulwestrantem w monoterapii w ramach badań klinicznych [132]

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania*	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	• Zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	• Zmniejszenie liczby płytek krwi[e]
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	• Reakcje nadwrażliwości[e]
	Niezbyt często	• Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	• Anoreksja[a]
Zaburzenia układu nerwowego	Często	• Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	• Uderzenia gorąca[e]
	Często	• Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa[a]
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	• Nudności
	Często	• Wymioty, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	• Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza zasadowa)[a]
	Często	• Zwiększenie stężenia bilirubiny[a]
	Niezbyt często	• Niewydolność wątroby[c, f], zapalenie wątroby[f], zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP)[f]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	• Wysypka[e]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	• Bóle mięśniowo-szkieletowe i stawów[d]
	Często	• Bóle pleców[a]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	• Krwawienia z pochwy[e]
	Niezbyt często	• Kandydoza pochwy[f], obfite białe upławy[f]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	• Astenia[a], reakcje w miejscu podania[b]
	Często	• Neuropatia obwodowa[e], rwa kulszowa[e]
	Niezbyt często	• Krwotok z miejsca podania[f], krwiak w miejscu podania[f], nerwoból[c, f]

* Działania niepożądane zostały podane zgodnie z częstością ich występowania w poszczególnych układach. Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100). W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione według zmniejszającego się nasilenia.

a) Dotyczy działań niepożądanych, dla których dokładny zakres udziału fulwestrantu nie może być określony z powodu istnienia choroby podstawowej.
b) Termin reakcje w miejscu podania nie obejmuje terminów krwotok z miejsca podania, krwiak w miejscu podania, rwa kulszowa, nerwoból[c], neuropatia obwodowa.
c) Zdarzenia nie obserwowano podczas dużych badań klinicznych (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Częstość występowania zdarzenia obliczono przyjmując górną granicę 95% przedziału ufności dla estymacji w punkcie. Uzyskano wartość 3/560 (gdzie 560 to liczba pacjentów w dużych badaniach klinicznych), co odpowiada przedziałowi „niezbyt często" dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych.
d) Obejmuje: ból stawów i rzadziej bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni oraz ból kończyny.
e) Kategoria częstości różni się między danymi pochodzącymi ze zbiorczej analizy bezpieczeństwa a badaniem FALCON
f) Tego działania niepożądanego nie obserwowano w badaniu FALCON.

STATUS REJESTRACYJNY

Fulwestrant (produkt leczniczy Fulvestrant SUN, podmiot odpowiedzialny Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.) otrzymał w dniu 21 grudnia 2018 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski, które zostało ostatnio przedłużone 5 września 2024 roku [131]. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Fulvestrant Vipharm (podmiot Vipharm S.A.) zostało ostatnio przedłużone 7 lutego 2025 roku [132].

7.3. Letrozol

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leczenie endokrynologiczne. Antagoniści hormonów i leki powiązane: inhibitor aromatazy, kod ATC: L02BG04 [133–137].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez estrogeny jest warunkiem wstępnym odpowiedzi na leczenie w przypadku, gdy rozrost tkanki nowotworowej zależy od obecności estrogenów i jest stosowane leczenie endokrynologiczne. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu aromatazy, który przekształca androgeny nadnerczowe - przede wszystkim androstendion i testosteron - w estron i estradiol. W związku z tym można zatrzymać biosyntezę estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej poprzez wybiórcze zahamowanie aromatazy [133–137].

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje on aromatazę poprzez kompetencyjne wiązanie się z kompleksem aromataza-cytochrom P450. Prowadzi to zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których występuje aromataza [133–137].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane: białe, żółte lub zielone; okrągłe, dwuwypukłe, obustronnie wypukłe, soczewkowate. Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg, 58,4 mg, 59,85 mg lub 61,5 mg laktozy [133–137].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Letrozol jest wskazany do stosowania w:

- leczeniu uzupełniającym u kobiet po menopauzie z inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, z obecnością receptorów hormonalnych,
- przedłużonym leczeniu uzupełniającym hormononozależnego inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, które stosowały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat,
- leczeniu pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym, hormonozależnym rakiem piersi,
- leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie naturalnej lub wywołanej sztucznie, leczonych wcześniej antyestrogenami, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby [133–137],
- leczeniu neoadiuwantowym u kobiet po menopauzie z HER2-ujemnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które nie kwalifikują się do chemioterapii i u których nie ma wskazań do natychmiastowej operacji [134–137].

Nie wykazano skuteczności u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów dla hormonów [133–137].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Zalecana dawka letrozolu u dorosłych wynosi 2,5 mg raz na dobę. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek w podeszłym wieku [133–137].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- kobiety przed menopauzą,
- ciąża,
- karmienie piersią [133–137].
- ciężka niewydolność wątroby (w skali Child-Pugh stopnia 3) [133].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych letrozolem przedstawiono poniżej (Tabela 27) [134].

Tabela 27.
Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych letrozolem w ramach badań klinicznych [134]

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	• Niezbyt często: zakażenia układu moczowego
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	• Niezbyt często: ból nowotworowy[a]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	• Niezbyt często: leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	• Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	• Bardzo często: hipercholesterolemia • niezbyt często: zmniejszony apetyt, wzmożony apetyt
Zaburzenia psychiczne	• Często: depresja • niezbyt często: lęk (w tym nerwowość), drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	• Często: bóle głowy, zawroty głowy • niezbyt często: senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, nieprawidłowe odczuwanie bodźców (w tym parestezja i niedoczulica), zaburzenia smaku, udar mózgowy, zespół cieśni nadgarstka
Zaburzenia oka	• Niezbyt często: zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	• Często: kołatanie serca[a] • niezbyt często: tachykardia, incydenty niedokrwienia serca (w tym nowe przypadki lub nasilenie już istniejącej dusznicy, dusznica wymagająca leczenia chirurgicznego, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie serca)
Zaburzenia naczyniowe	• Bardzo często: uderzenia gorąca • często: nadciśnienie tętnicze • niezbyt często: zakrzepowe zapalenie żył (w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych i głębokich) • rzadko: zator płuc, zakrzepica tętnic, udar niedokrwienny mózgu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	• Niezbyt często: duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	• Często: nudności, niestrawność[a], zaparcia, ból brzucha, biegunka, wymioty • niezbyt często: suchość jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej[a]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	• Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia, żółtaczka • częstość nieznana: zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	• Bardzo często: zwiększona potliwość • często: łysienie, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, przypominająca zmiany łuszczycowe i pęcherzykowa), suchość skóry • niezbyt często: świąd, pokrzywka • częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	• Bardzo często: bóle stawów • często: bóle mięśni, bóle kości[a], osteoporoza, złamania kości, zapalenie stawów • niezbyt często: zapalenie ścięgna • rzadko: zerwanie ścięgna • częstość nieznana: zakleszczające zapalenie ścięgna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	• Niezbyt często: zwiększenie częstości oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	• Często: krwawienia z dróg rodnych • niezbyt często: wydzielina z dróg rodnych, suchość sromu i pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	• Bardzo często: uczucie zmęczenia (w tym astenia, złe samopoczucie ogólne) • często: obrzęk obwodowy, ból w klatce piersiowej • niezbyt często: obrzęk ogólny, suchość błon śluzowych, pragnienie, gorączka
Badania diagnostyczne	• Często: zwiększenie masy ciała • niezbyt często: zmniejszenie masy ciała

* Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze, stosując następującą skalę: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

a) Działania niepożądane produktu zgłaszane tylko w leczeniu nowotworów z przerzutami.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkty lecznicze Aromek (podmiot odpowiedzialny Celon Pharma S.A.) oraz Lametta (podmiot odpowiedzialny Vipharm S.A.) otrzymały w dniu 29 kwietnia 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Unii Europejskiej [133, 136]. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Clarzole (podmiot odpowiedzialny Actavis Group PTC ehf.) zostało ostatnio przedłużone 2 listopada 2017 roku [134].

7.4. Anastrozol

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów, inhibitory aromatazy, kod ATC: L02B G03 [138–143].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Anastrozol jest silnie działającym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie wytwarzany w tkankach obwodowych na drodze przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron ulega następnie przekształceniu do estradiolu. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi zmniejszenie stężenia estradiolu we krwi jest korzystne [138–143].

Stosując bardzo czułe testy stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie anastrozolu w dawce 1 mg na dobę powoduje zmniejszenie wytwarzania estradiolu o ponad 80% [171–176].

Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej. Anastrozol podawany w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu zarówno bez, jak i po stymulacji wydzielania przez ACTH. Dlatego w czasie leczenia anastrozolem nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów [138–143].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane: żółte, białe lub białawe, okrągłe, dwuwypukłe, obustronnie wypukłe. Każda tabletka zawiera 1 mg anastrozolu [138–143].

Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera laktozę (87 mg, 90 mg, 91 mg lub 93 mg laktozy) [138–143].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Anastrozol jest wskazany w:

- leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu [138–143].
- leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu,
- leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu, po 2 do 3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem [139–143].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Jedna tabletka powlekana (1 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę [138–143].

U pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu, zaleca się hormonalne leczenie uzupełniające przez 5 lat [139–143].

Informacje dotyczące modyfikacji dawkowania oraz dawkowanie w szczególnych populacjach pacjentów dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego [138–143].

PRZECIWWSKAZANIA

Anastrozol jest przeciwwskazany u:

- pacjentek w okresie ciąży i karmienia piersią,
- pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [138–143].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych anastrozolem przedstawiono poniżej (Tabela 28) [141].

Tabela 28.
Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych anastrozolem w ramach badań klinicznych [141]

Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości*		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	• Brak łaknienia, hipercholesterolemia
	Niezbyt często	• Hiperkalcemia (z towarzyszącym zwiększeniem stężenia parathormonu lub bez)
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	• Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	• Ból głowy
	Często	• Senność, zespół cieśni nadgarstka[a], zaburzenia czucia (w tym parestezje, utrata smaku i zaburzenia smaku)

Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości*		
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	• Uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	• Nudności
	Często	• Biegunka, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	• Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w surowicy
	Niezbyt często	• Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (gamma-GT) i stężenia bilirubiny w surowicy, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	• Wysypka
	Często	• Ścieńczenie i przerzedzenie włosów, reakcje alergiczne
	Niezbyt często	• Pokrzywka
	Rzadko	• Rumień wielopostaciowy, reakcje anafilaktoidalne, zapalenie naczyń skórnych, w tym przypadki plamicy Henocha-Schönleina[b]
	Bardzo rzadko	• Zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	• Bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osteoporoza
	Często	• Bóle kości, bóle mięśni
	Niezbyt często	• Palec trzaskający
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	• Suchość pochwy, krwawienia z pochwy[c]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	• Osłabienie

* Wymienione poniżej działania niepożądane są uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *System Organ Class* – SOC) i częstością zdefiniowaną jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100, <1/10), niezbyt często (≥1/1000, <1/100), rzadko (≥1/10000, <1/1000), bardzo rzadko (<1/10000). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, wysypka, bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów oraz osłabienie

a) Przypadki zespołu cieśni nadgarstka zgłaszane były w większej liczbie u pacjentek stosujących Arimidex w trakcie badań klinicznych niż u tych stosujących tamoksyfen. Jednak większość tych przypadków jest zgłaszana u pacjentek posiadających predyspozycje do tego schorzenia.
b) Zapalenie naczyń skórnych i przypadki plamicy Henocha-Schönleina nie były obserwowane u pacjentek w badaniu ATAC, dlatego częstość tego zdarzenia można określić jako "rzadko" (≥1/10 000, <1/1000) w oparciu o najmniej korzystną wartość estymacji punktowej.
c) Krwawienia z pochwy obserwowano często, zwykle u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, podczas pierwszych kilku tygodni po zmianie terapii z hormonalnej na terapię produktem Arimidex. Jeśli krwawienie się przedłuża należy rozważyć zmianę leczenia.

STATUS REJESTRACYJNY

Anastrozol (produkt leczniczy Arimidex, podmiot odpowiedzialny Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals) otrzymał w dniu 6 marca 1998 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Rzeczpospolitej Polski. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Arimidex zostało ostatnio przedłużone 31 lipca 2015 roku [141].

7.5. Eksemestan

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: steroidowy inhibitor aromatazy, lek przeciwnowotworowy, kod ATC: L02BG06 [144, 145].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Eksemestan jest nieodwracalnym steroidowym inhibitorem aromatazy, zbliżonym strukturalnie do naturalnie występującego androstendionu. U kobiet po menopauzie estrogeny są wytwarzane głównie w tkankach obwodowych z androgenów w wyniku ich konwersji z udziałem enzymu aromatazy. Zmniejszenie stężenia estrogenów przez hamowanie aromatazy stanowi skuteczny i wybiórczy sposób leczenia hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie. U kobiet po menopauzie eksemestan od dawki 5 mg istotnie zmniejsza stężenie estrogenów w surowicy, powodując maksymalną supresję (>90%) po podaniu w dawce 10-25 mg. W organizmie kobiet po menopauzie z rakiem piersi, leczonych dawką 25 mg na dobę całkowita aromatyzacja uległa zmniejszeniu o 98% [144, 145].

Eksemestan nie wykazuje żadnej aktywności estrogennej lub progestagenowej. Po podaniu wysokich dawek eksemestanu obserwowano niewielką aktywność androgenną, związaną prawdopodobnie z działaniem 17-hydro-pochodnej eksemestanu. Podczas badań klinicznych, gdy eksemestan podawano wielokrotnie w ciągu doby, nie wykazywał on wykrywalnego wpływu na nadnerczową syntezę kortyzolu lub aldosteronu, mierzoną przed i po teście prowokacji ACTH, co świadczy o wybiórczym działaniu na inne enzymy uczestniczące w procesie steroidogenezy [144, 145].

Dlatego nie jest konieczna substytucja glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów. Nawet po podaniu małych dawek produktu obserwowano niezależne od dawki, niewielkie zwiększenie stężeń LH i FSH w surowicy, jednakże jest to spodziewany efekt farmakologiczny występujący po podaniu substancji z tej grupy farmakologicznej, wynikający prawdopodobnie ze sprzężenia zwrotnego na poziomie przysadki, wskutek którego zmniejszenie stężenia estrogenów stymuluje wydzielanie gonadotropin również u kobiet po menopauzie [144, 145].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana [144].

Okrągłe dwuwypukłe tabletki powlekane koloru białego lub zbliżonego do białego, oznakowane jednostronnie liczbą 25 i gładkie na odwrocie [144].

Jedna tabletka powlekana zawiera 25 mg eksemestanu (*Exemestanum*) [144].

Rdzeń tabletki:

- Mannitol
- Kopowidon (K=28)
- Krospowidon
- Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana:
  - Celuloza mikrokrystaliczna
  - Krzemionka koloidalna bezwodna
- Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
- Magnezu stearynian [144].

Składniki otoczki:

- Hypromeloza
- Makrogol 400
- Tytanu dwutlenek (E171) [144].

Tabletka drażowana [145].

Białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe, tabletki drażowane cukrem bez wytłoczeń [145].

Średnica tabletek: 5,90 mm do 6,30 mm; Grubość tabletek: 3,60 mm do 4,20 mm [145].

Każda tabletka drażowana zawiera 25 mg eksemestanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka drażowana zawiera 31,628 mg sacharozy [145].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

- Leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie z inwazyjnym wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów estrogenowych, po 2–3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem,
- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet w okresie naturalnego lub wywołanego leczeniem stanu po menopauzie, u których choroba uległa postępowi po zastosowaniu terapii przeciwestrogenowej. Nie wykazano skuteczności eksemestanu u pacjentek, u których nie wykryto receptorów estrogenowych w komórkach guza [144, 145].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Zalecana dawka eksemestanu to jedna tabletka 25 mg raz na dobę, najlepiej po posiłku [144, 145].

W przypadkach zaawansowanego raka piersi podawanie eksemestanu należy kontynuować do czasu stwierdzenia wyraźnej progresji guza [144, 145].

PRZECIWWSKAZANIA

Eksemestan jest przeciwwskazany u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, u kobiet przed menopauzą, jak również u kobiet w ciąży lub karmiących piersią [144, 145].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych eksemestanem przedstawiono poniżej (Tabela 29) [144].

Tabela 29.
Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych eksemestanem w ramach badań klinicznych [144]

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	• Niezbyt często: leukopenia[a] • rzadko: trombocytopenia[a] • częstość nieznana: limfopenia[a]
Zaburzenia układu immunologicznego	• Niezbyt często: nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	• Często: jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	• Bardzo często: bezsenność • często: depresja
Zaburzenia układu nerwowego	• Bardzo często: bóle głowy • często: zespół cieśni kanału nadgarstka, parestezje, zawroty głowy • niezbyt często: senność
Zaburzenia naczyniowe	• Bardzo często: uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	• Bardzo często: nudności • często: wymioty, biegunka, zaparcia, dyspepsja, bóle brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	• niezbyt często: zapalenie wątroby[b], cholestatyczne zapalenie wątroby[b], zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych[b], zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi[b], zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi[b]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	• Bardzo często: zwiększona potliwość • często: łysienie, wysypka, pokrzywka, świąd • niezbyt często: ostra uogólniona osutka kriostkowa[b]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	• Bardzo często: bóle stawów i bóle mięśniowo-szkieletowe[c] • często: złamania, osteoporoza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	• Bardzo często: uczucie nadmiernego zmęczenia • często: obrzęki obwodowe, ból • niezbyt często: osłabienie

* Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

a) U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi rzadko stwierdzano trombocytopenię i leukopenię. Sporadyczne zmniejszenie ilości limfocytów we krwi odnotowano u około 20% pacjentek, szczególnie u osób z limfopenią występującą przed leczeniem, jakkolwiek średnia liczba limfocytów u tych pacjentek nie zmieniała się jednak znacząco w czasie i nie odnotowano też zwiększenia częstości współwystępujących zakażeń wirusowych. Tego typu działań nie obserwowano u pacjentek leczonych we wczesnych stadiach rozwoju raka piersi.
b) Częstość obliczona na podstawie reguły trzech sigm 3/X.
c) W tym ból stawów, a rzadziej występujące bóle kończyn, choroba zwyrodnieniowa stawów, bóle kręgosłupa, zapalenie stawów, ból mięśni i sztywność stawów.

STATUS REJESTRACYJNY

Eksemestan (produkt leczniczy Glandex, podmiot odpowiedzialny „PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK" S.A.) otrzymał w dniu 6 września 2010 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Rzeczpospolitej Polski. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Glandex zostało ostatnio przedłużone 21 sierpnia 2015 roku [144].

7.6. Tamoksyfen

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, antyestrogeny (Kod ATC: L 02 BA 01) [117, 118].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Tamoksyfen jest niesteroidową pochodną trifenyloetylenu, wykazującą szerokie spektrum działań farmakologicznych, działając w różnych tkankach jako agonista estrogenów lub antagonista estrogenów [117]. Tamoksyfen hamuje konkurencyjnie wiązanie estrogenów z receptorami hormonalnymi w cytoplazmie, w wyniku czego ogranicza podziały komórkowe w tkankach zależnych od estrogenów. W przerzutowym raku piersi pełna lub częściowa remisja, zwłaszcza w przerzutach do tkanek miękkich i kości, występuje w około 50-60% przypadków, jeśli w tkance nowotworowej znajdują się receptory estrogenowe, i tylko w około 10% przypadków, gdy brak tych receptorów. U kobiet z guzami z dodatnimi receptorami estrogenowymi lub guzami z nieznanym statusem receptorów, które stosowały leczenie uzupełniające tamoksyfenem, stwierdzono znacznie mniej nawrotów i zwiększony odsetek 10-letniego przeżycia; 5-letnie leczenie dawało znacznie lepszy skutek niż leczenie przez 1 rok lub 2 lata. To korzystne działanie prawdopodobnie nie zależy od wieku pacjentki, jej statusu menopauzalnego ani od dawki tamoksyfenu czy dodatkowej chemioterapii [118].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka [117, 118]

Jedna tabletka powlekana zawiera 30,4 mg tamoksyfenu cytrynianu, co odpowiada 20 mg tamoksyfenu [117, 118]. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 tabletka zawiera 144,4 mg laktozy jednowodnej i laktozy [118] lub 1 tabletka zawiera mniej niż 23 mg sodu i 216,4 mg laktozy jednowodnej [117].

Białe lub szarawo-białe, okrągłe, płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami, bezwonne lub prawie bezwonne z napisem „ZT20" po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Powierzchnia do przełamywania jest biała lub szarawo-biała [117].

Białe, gładkie, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z rowkiem podziału po jednej stronie [118].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

- Leczenie raka piersi [117],
- Leczenie uzupełniające po pierwotnej terapii raka piersi,
- Leczenie zaawansowanego raka piersi z przerzutami [118].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Zwykle stosowana dawka dobowa tamoksyfenu wynosi 20–40 mg. Dawka 20 mg jest zazwyczaj wystarczająca [117, 118].

PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na tamoksyfen lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- Ciąża [117, 118],
- Ciężka małopłytkowość, leukopenia lub hiperkalcemia [118].

Produktu leczniczego nie wolno stosować u dzieci [118].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych tamoksyfenem przedstawiono poniżej (Tabela 30) [118].

Tabela 30.
Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych tamoksyfenem w ramach badań klinicznych [118]

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	• Często: przemijająca niedokrwistość • niezbyt często: leukopenia, przemijająca małopłytkowość • rzadko: agranulocytoza, neutropenia • bardzo rzadko: ciężka neutropenia i pancytopenia.
Zaburzenia endokrynologiczne	• Często: hiperkalcemia u pacjentów z przerzutami do kości, zwłaszcza na początku leczenia.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	• Bardzo często: zatrzymanie płynów • często: zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy • bardzo rzadko: ciężka hipertriglicerydemia, czasami z zapaleniem trzustki
Zaburzenia układu nerwowego	• Często: oszołomienie, ból głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i zaburzenia smaku)
Zaburzenia oka	• Często: zaburzenia widzenia, tylko częściowo odwracalne, spowodowane zaćmą, zmętnieniem rogówki i (lub) retinopatią. Ryzyko zaćmy zwiększa się wraz z długością leczenia tamoksyfenem. • rzadko: neuropatia oczna, zapalenie nerwu ocznego (w nielicznych przypadkach z utratą wzroku)

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania*
Zaburzenia naczyniowe	• Często: incydenty niedokrwienia mózgu, kurcze nóg, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, zakrzepica w drobnych naczyniach i zator tętnicy płucnej, zwłaszcza w terapii skojarzonej z chemioterapeutykami • niezbyt często: udar mózgu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	• Niezbyt często: śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	• Bardzo często: nudności • często: wymioty, biegunka, zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	• Często: zmiany aktywności enzymów wątrobowych, stłuszczenie wątroby • niezbyt często: marskość wątroby • bardzo rzadko: zastój żółci, zapalenie wątroby, żółtaczka, martwica komórek wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, niewydolność wątroby. Niektóre przypadki cięższych zaburzeń czynności wątroby kończyły się zgonem
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	• Bardzo często: wysypka skórna (w tym rzadko rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona lub pęcherzyca) • często: łysienie, reakcje nadwrażliwości, w tym rzadko obrzęk naczynioruchowy • rzadko: zapalenie naczyń skórnych, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka • bardzo rzadko: skórna postać tocznia rumieniowatego • częstość nieznana: zaostrzenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	• Często: ból mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	• Bardzo często: upławy, nieregularne cykle miesiączkowe aż do całkowitego zahamowania miesiączkowania u pacjentek przed menopauzą, krwawienie z dróg rodnych • często: świąd sromu, mięśniaki macicy, proliferacyjne zmiany endometrium (neoplazja, hiperplazja i polipy endometrium, rzadko endometrioza)[a] • niezbyt często: rak endometrium • rzadko: powiększenie torbieli jajników, mięsak macicy (najczęściej mieszane złośliwe guzy pochodzące z przewodów Mullera), polipy bony śluzowej macicy
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	• Bardzo rzadko: porfiria skórna późna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	• Bardzo często: uderzenia gorąca, częściowo w wyniku przeciwestrogenowego działania tamoksyfenu, zmęczenie • rzadko: w początkowym okresie leczenia ból kości i ból w okolicy tkanki objętej chorobą
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	• Bardzo rzadko: nawrót objawów popromiennych

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

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

STATUS REJESTRACYJNY

Tamoksyfen (produkt leczniczy Tamoxifen Sandoz, podmiot odpowiedzialny Sandoz GmbH) otrzymał w dniu 8 sierpnia 1994 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski, które zostało ostatnio przedłużone 6 maja 2014 roku [118].

7.7. Chemioterapia

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest refundowana w Polsce CTH (Tabela 31). Por. opis aktualnej praktyki klinicznej w Rozdz. 5.

Tabela 31.
Charakterystyka CTH stanowiącej komparator w raporcie HTA, wraz ze wskazaniem poziomu oraz kategorii dostępności [83, 113]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją w katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego) we wskazaniu rak piersi (ICD-10: C50)	Kat. dost.	OD
Cisplatyna	Cisplatinum Accord	Rp	B
	Cisplatin-Ebewe	Rpz	B
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu), Cyclophosphamide Sandoz	Lz	B
	Endoxan (tabletki)*	Rp	B
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe	Rp	B
	Docetaxel Accord	Rpz	B
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord	Lz	B
	Doxorubicin-Ebewe	Rp	B
Doksorubicyna liposomalna	Myocet liposomal	Rpz	B
Doksorubicyna liposomalna pegylowana	Caelyx pegylated liposomal, Zolsketil pegylated liposomal	Rpz	B
Epirubicyna	Epirubicin Accord, Epirubicin-Ebewe	Lz	B
Erybulina**	Eribulin Baxter, Eribulin Ever Pharma	Rpz	B
Etopozyd	Etopozyd Accord, Etoposid-Ebewe	Lz	B
Fluorouracyl	5-Fluorouracil - Ebewe, Fluorouracil Accord, Fluorouracil medac	Rp	B
Fulwestrant***	Fulwestrant Accord, Fulvestrant EVER Pharma, Fulvestrant Stada, Fulvestrant SUN, Fulvestrant Vipharm	Rp	B
Gemcytabina	Gemsol, Gemcitabinum Accord	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Kapecytabina	Capecitabine Accord, Capecitabinum Glenmark, Ecansya	Rpz	B
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord	Lz	B
	Carboplatin-Ebewe	Rp	B
Kwas zoledronowy#	Osporil, Zoledronic Acid Accord, Zoledronic Acid Noridem, Zomikos	Rpz	B
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)*	Lz	B
	Metotreksat Accord	Rpz	B
Nab-paklitaksel##	Apexelsin, Naveruclif	Rpz	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp	B
	Paclitaxelum Accord	Lz	B
Tamoksyfen***	Tamoxifen EGIS	Rp	B
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine medac, Vinorelbine Zentiva	Rp	B

* Informację o postaci farmaceutycznej podano tylko w przypadku różnic w kategorii dostępności; ** Leczenie dorosłych pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej jednego cyklu CTH w leczeniu zaawansowanej postaci choroby, po uprzednim stosowaniu substancji z grupy antracyklin oraz taksanów w terapii adiuwantowej lub w leczeniu przerzutowej choroby nowotworowej, chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania; *** Wskazanie w hormonowrażliwym raku piersi (HR+); # Uzupełniające leczenie pooperacyjne chorych na raka piersi po menopauzie; ## W monoterapii przerzutowego raka piersi u pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami.
B – bezpłatnie dla pacjenta; Lz – lecznictwo zamknięte; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

7.8. Sacytuzumab gowitekan

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne oraz koniugaty przeciwciało-lek, inne przeciwciała monoklonalne; kod ATC: L01FX17 [146].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Sacytuzumab gowitekan wiąże się z komórkami nowotworowymi z ekspresją Trop-2 i jest internalizowany z późniejszym uwolnieniem SN-38 z łącznika hydrolizowanego. SN-38 wchodzi w reakcję z topoizomerazą I i zapobiega ponownemu wiązaniu się pęknięć pojedynczych nici wywołanych topoizomerazą I. Wynikające z tego uszkodzenie DNA prowadzi do apoptozy i śmierci komórki [146].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Proszek o barwie białawej do żółtawej. Jedna fiolka proszku zawiera 200 mg sacytuzumabu gowitekanu. Po rekonstytucji jeden ml roztworu zawiera 10 mg sacytuzumabu gowitekanu [146].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Trodelvy stosowany w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. *metastatic triple-negative breast cancer*, mTNBC), którzy wcześniej stosowali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie [146].

Produkt leczniczy Trodelvy stosowany w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatni), niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemny), którzy wcześniej stosowali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie [146].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Produkt leczniczy Trodelvy może być przepisywany oraz podawany pacjentom wyłącznie przez fachowy personel medyczny mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych i podawany w warunkach pełnej dostępności sprzętu do resuscytacji [146].

Dawkowanie

Zalecana dawka sacytuzumabu gowitekanu to 10 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylnej w 21-dniowych cyklach leczenia raz w tygodniu w dniu 1. oraz dniu 8. Leczenie powinno być prowadzone do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności [146].

Leczenie zapobiegawcze

Przed podaniem każdej dawki sacytuzumabu gowitekanu zaleca się leczenie mające na celu zapobieganie wystąpieniu reakcji związanych z infuzją oraz nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (ang. *chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV) [146].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [146].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanu w ramach badań klinicznych przedstawiono poniżej (Tabela 32) [146].

Tabela 32.
Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanu w ramach badań klinicznych [146]

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania*	
	Częstość	**Zdarzenia niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	• Zakażenie dróg moczowych, • zakażenie górnych dróg oddechowych
	Często	• Sepsa, • zapalenie płuc, • grypa, • zapalenie oskrzeli, • zapalenie nosogardła, • zapalenie zatok, • opryszczka jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	• Neutropenia[a], • niedokrwistość[b], • leukopenia[c], • limfopenia[d]
	Często	• Gorączka neutropeniczna, • małopłytkowość[e]
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	• Nadwrażliwość[f]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	• Zmniejszone łaknienie, • hipokaliemia, • hipomagnezemia

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania*	
	Częstość	**Zdarzenia niepożądane**
	Często	• Odwodnienie, • hiperglikemia, • hipofosfatemia, • hipokalcemia, • hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	• Bezsenność
	Często	• Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	• Ból głowy, • zawroty głowy
	Często	• Zaburzenia smaku
Zaburzenia naczyniowe	Często	• Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	• Duszność[g] • kaszel
	Często	• Krwawienie z nosa, • kaszel produktywny, • wyciek z nosa, • przekrwienie nosa, • zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	• Biegunka, • wymioty, • nudności, • zaparcia, • ból brzucha,
	Często	• Neutropeniczne zapalenie okrężnicy[h], • zapalenie okrężnicy, • zapalenie jamy ustnej, • ból w nadbrzuszu, • dyspepsja, • choroba refluksowa przełyku, • wzdęcie
	Niezbyt często	• Zapalenie jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	• Łysienie, • wysypka, • świąd
	Często	• Wysypka plamisto-grudkowa, • hiperpigmentacja skóry, • trądzikopodobne zapalenie skóry, • suchość skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	• Ból pleców, • ból stawów
	Często	• Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, • skurcze mięśn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	• Krwiomocz, • białkomocz, • dyzuria
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	• Zmęczenie[i]
	Często	• Ból, • dreszcze
Badania diagnostyczne	Często	• Zmniejszenie masy ciała, • zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania*	
	Częstość	Zdarzenia niepożądane
		• wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, • zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	• Reakcja związana z infuzją

* Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Kategorie częstości występowania zdefiniowano jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

a) Obejmuje następujące preferowane terminy: neutropenia, zmniejszona liczba neutrofili
b) Obejmuje następujące preferowane terminy: niedokrwistość; zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba czerwonych krwinek.
c) Obejmuje następujące preferowane terminy: leukopenia, zmniejszona liczba białych krwinek.
d) Obejmuje następujące preferowane terminy: limfopenia, zmniejszona liczba limfocytów.
e) Obejmuje następujące preferowane terminy: trombocytopenia, zmniejszona liczba płytek krwi.
f) Przypadki nadwrażliwości zgłaszano do zakończenia dnia po podaniu leku. Należą do nich zdarzenia zakodowane w ramach następujących preferowanych terminów: duszność, niedociśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry, rumień, dyskomfort w klatce piersiowej, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, świszczący oddech, obrzęk, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna, owrzodzenie jamy ustnej, złuszczanie skóry, obrzęk języka, ucisk w gardle.
g) Obejmuje następujące preferowane terminy: duszność, duszność wysiłkowa.
h) Obejmuje następujące preferowane terminy: neutropeniczne zapalenie okrężnicy oraz zdarzenia zgłaszane jako zapalenie jelita grubego.
i) Obejmuje następujące preferowane terminy: zmęczenie, astenia.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Trodelvy® (podmiot odpowiedzialny Gilead Sciences Ireland UC) otrzymał w dniu 22 listopada 2021 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Unii Europejskiej [146].

Bibliografia

1. Krzakowski M, Krzemieniecki K. *Rak piersi w: Gajewski P., Szczeklik A., Interna Szczeklika: podręcznik chorób wewnętrznych 2019*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
2. World Health Organization. (2024) ICD-11 Codes: 2C60 Carcinoma of breast, specialised type. Dostęp: https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#457240160 (17.11.2025).
3. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. (2024) ICD-10-CM Codes C50: Malignant neoplasm of breast. Dostęp: https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C50-C50/C50- (17.11.2025).
4. Jassem EJ, Krzakowski M, Jassem AJ, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. (2020) Rak piersi. *Oncology in Clinical Practice* 16(5):297–352.
5. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, Shi B. (2015) Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res* 5(10):2929–2943.
6. Bae SY, Kim S, Lee JH, Lee H-C, 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* 15:138.
7. Shen T, Brandwein-Gensler M, Hameed O, Siegal GP, Wei S. (2015) Characterization of estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer. *Hum Pathol* 46(11):1776–1784.
8. Piasecka D, Składanowski AC, Kordek R, Romańska HM, Sądej R. (2015) Aspekty regulacji aktywności receptora progesteronu (PR) - znaczenie w progresji raka gruczołu piersiowego. *Postepy Biochem* 61(2):198–206.
9. Tokunaga E, Hisamatsu Y, Tanaka K, Yamashita N, Saeki H, Oki E, Kitao H, Maehara Y. (2014) Molecular mechanisms regulating the hormone sensitivity of breast cancer. *Cancer Sci* 105(11):1377–1383.
10. Kruczak A, Rozmus-Pięton M, Marchinska-Osika U. Ocena statusu HER2 w raku piersi. *Journal of Laboratory Diagnostics* 45(4):315–323.
11. Olszewski WP. (2005) HER2 status in breast carcinoma – practical information for physicians. *Nowa Medycyna*.
12. Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka. *Standardy diagnostyki genetycznej PTGC. Zmiany somatyczne w nowotworach litych dzieci i dorosłych. Praca zbiorowa pod redakcją dr. hab. n. med. Artura Kowalika, prof. UJK. 2026*. Wydanie II, Warszawa Dostęp: https://www.innowo.org/_files/ugd/5ab4e5_0c5970d129d44d368be563116795a39c.pdf. 2026.
13. Gheysen M, Punie K, Wildiers H, Neven P. (2024) Oral SERDs changing the scenery in hormone receptor positive breast cancer, a comprehensive review. *Cancer Treatment Reviews* 130:.
14. Huppert LA, Gumusay O, Idossa D, Rugo HS. (2023) Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer. *CA Cancer J Clin* 73(5):480–515.
15. Gnant M, Turner NC, Hernando C. (2023) Managing a Long and Winding Road: Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 43:e390922.
16. Borkar S, Markus F, Oetting A, Schmidt S, Vössing C, Horst D, Möbs M, Braicu EI, Griesinger F, Horling K, Tiemann K, Heukamp LC, Willing E-M, Vollbrecht C. (2025) Detection of ESR1 Mutations in Tissue and Liquid Biopsy with Novel Next-Generation Sequencing and Digital Droplet PCR Assays: Insights from Multi-Center Real Life Data of Almost 6000 Patients. *Cancers (Basel)* 17(8):1266.
17. Zundelevich A, Dadiani M, Kahana-Edwin S, Itay A, Sella T, Gadot M, Cesarkas K, Farage-Barhom S, Saar EG, Eyal E, Kol N, Pavlovski A, Balint-Lahat N, Dick-Necula D, Barshack I, et al. (2020) ESR1 mutations are frequent in newly diagnosed metastatic and loco-regional recurrence of endocrine-treated breast cancer and carry worse prognosis. *Breast Cancer Res* 22(1):16.
18. Bardia A, Cortés J, Bidard F-C, Neven P, Garcia-Sáenz J, Aftimos P, O'Shaughnessy J, Lu J, Tonini G, Scartoni S, Paoli A, Binaschi M, Wasserman T, Kaklamani V. (2024) Elacestrant in ER+, HER2− Metastatic Breast Cancer with ESR1-Mutated Tumors: Subgroup Analyses from the Phase III EMERALD Trial by Prior Duration of Endocrine Therapy plus CDK4/6 Inhibitor and in Clinical Subgroups. *Clin Cancer Res* 30(19):4299–4309.
19. Cancer Patients Europe. New Biomarkers in Metastatic Breast Cancer & Awareness on ESR1 and Liquid Biopsy: Analysis of a European Patient Survey. Dostęp: https://cancerpatientseurope.org/new-biomarkers-in-metastatic-breast-cancer-awareness-on-esr1-and-liquid-biopsy-analysis-of-a-european-patient-survey/#1736971036797-737062f5-28ee (16.3.2026).
20. Zhang X, Tian Y, Mo D, Chen W, Ding Y, Yang Y, Li X. (2024) The clinical impact of plasma estrogen receptor-1 mutation in patients with metastatic breast cancer: A meta-analysis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 33(10):1069–1076.

21. Jeselsohn R, Buchwalter G, De Angelis C, Brown M, Schiff R. (2015) ESR1 mutations—a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 12(10):573–583.
22. Cogliati V, Capici S, Pepe FF, di Mauro P, Riva F, Cicchiello F, Maggioni C, Cordani N, Cerrito MG, Cazzaniga ME. (2022) How to Treat HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Patients after CDK4/6 Inhibitors: An Unfinished Story. *Life (Basel)* 12(3):378.
23. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im S-A, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, et al. (2021) ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 32(12):1475–1495.
24. ESMO. (2025) Metastatic Breast Cancer: ESMO Guidelines Slide Set. v1.2 - April 2025. Dostęp: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/metastatic-breast-cancer-esmo-guidelines-slide-set.
25. NCCN. (2026) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 2.2026 — February 27, 2026. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (17.3.2026).
26. Burstein HJ, DeMichele A, Somerfield MR, Henry NL, Panels for the Biomarker Testing and Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert. (2023) Testing for ESR1 Mutations to Guide Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*.
27. Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021) Nowotwór piersi u mężczyzn. Dostęp: http://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-piersi-u-mezczyzn-czym-jest (18.11.2025).
28. McAuliffe PF, Meric-Bernstam F, Mills GB, Gonzalez-Angulo AM. (2010) Deciphering the role of PI3K/Akt/mTOR pathway in breast cancer biology and pathogenesis. *Clin Breast Cancer* 10 Suppl 3:S59-65.
29. American Cancer Society. (2015) Menopause and Cancer Risk. Dostęp: https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/prevention-and-healthy-living/menopause-and-cancer-risk (18.11.2025).
30. Chang-Claude J, Andrieu N, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, Peock S, Davidson R, Izatt L, Cole T, Noguès C, Luporsi E, Huiart L, Hoogerbrugge N, Van Leeuwen FE, Osorio A, et al. (2007) Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 16(4):740–746.
31. Grodecka-Gazdecka S. (2011) Związki otyłości z rakiem piersi. *Wybrane Problemy Kliniczne* 2(4):231–238.
32. Global Cancer Observatory. (2022) GLOBOCAN 2022. Breast cancer. Dostęp: https://gco.iarc.who.int/today/ (14.11.2025).
33. De Angelis R, Demuru E, Baili P, Troussard X, Katalinic A, Chirlaque Lopez MD, Innos K, Santaquilani M, Blum M, Ventura L, Paapsi K, Galasso R, Guevara M, Randi G, Bettio M, et al. (2024) Complete cancer prevalence in Europe in 2020 by disease duration and country (EUROCARE-6): a population-based study. *Lancet Oncol* 25(3):293–307.
34. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. (2025) Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. Dostęp: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html (14.11.2025).
35. Krajowy Rejestr Nowotworów. (2023) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Rak piersi (C50). Dostęp: https://onkologia.org.pl/pl/raporty (17.11.2025).
36. Didkowska JA, Wojciechowska U, Irzyk M, Rogalski M, Olasek P, Jawołowska A, Dybek M. (2025) Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2023 roku. ISSN 0867–8251. Warszawa 2025. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/biuletyn_2023.pdf (31.12.2025).
37. Iqbal N, Iqbal N. (2014) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int* 2014:852748.
38. Pinhel I, Hills M, Drury S, Salter J, Sumo G, A'Hern R, Bliss JM, Sestak I, Cuzick J, Barrett-Lee P, Harris A, Dowsett M. (2012) ER and HER2 expression are positively correlated in HER2 non-overexpressing breast cancer. *Breast Cancer Res* 14(2):R46.
39. Cho N. (2016) Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography* 35(4):281–288.
40. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. (2025) Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. Dostęp: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html (27.11.2025).
41. Bhave MA, Quintanilha JCF, Tukachinsky H, Li G, Scott T, Ross JS, Pasquina L, Huang RSP, McArthur H, Levy MA, Graf RP, Kalinsky K. (2024) Comprehensive genomic profiling of ESR1, PIK3CA, AKT1, and PTEN in HR(+)HER2(−) metastatic breast cancer: prevalence along treatment course and predictive value for endocrine therapy resistance in real-world practice. *Breast Cancer Research and Treatment* 207(3):599.
42. Chaudhary N, Chibly AM, Collier A, Martinalbo J, Perez-Moreno P, Moore HM, Luhn P, Metcalfe C, Hafner M. (2024) CDK4/6i-treated HR+/HER2- breast cancer tumors show higher ESR1 mutation prevalence and more altered genomic landscape. *NPJ Breast Cancer* 10(1):15.
43. Pontolillo L, Davis AA, Gerratana L, Medford AJ, Wang J, Nicolo' E, Clifton K, Velimirovic M, Warrior S, Podany E, Andreopoulou E, Serafini MS, Munoz-Arcos L, Molteni E, Lipsyc-Sharf M, et al. (2025) Circulating genomic landscape following cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors exposure in HR + /HER2- metastatic breast cancer: a retrospective multi-institutional Consortium analysis. *NPJ Breast Cancer* 11(1):93.

44. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, Marra A, Viale G, Trapani D, Cardoso F, Penault-Llorca F, Viale G, Andrè F, Curigliano G. (2020) HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol* 38(17):1951–1962.
45. Li Y, Tsang JY, Tam F, Loong T, Tse GM. (2023) Comprehensive characterization of HER2-low breast cancers: implications in prognosis and treatment. *EBioMedicine* 91:104571.
46. Gośliński J. (2024) Zwrotnik raka. HER2-low – co wiemy o nowym podejściu do raka piersi. Dostęp: https://www.zwrotnikraka.pl/her2-low/ (27.3.2026).
47. MEDPRESS.com.pl. (2025) Płynna biopsja: przełom w diagnostyce i leczeniu raka. Wszystko, co musisz wiedzieć. Dostęp: https://medpress.com.pl/artykuly/97-plynna-biopsja-przelom-w-diagnostyce-i-leczeniu-raka-wszystko-co-musisz-wiedziec (15.12.2025).
48. Bączek I. (2025) Pacjent leczony ambulatoryjnie bez szans na płynną biopsję. Rynek Zdrowia Dostęp: https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Pacjent-leczony-ambulatoryjnie-bez-szans-na-plynna-biopsje,275109,1013.html (15.12.2025).
49. Turner NC, Kingston B, Kilburn LS, Kernaghan S, Wardley AM, Macpherson IR, Baird RD, Roylance R, Stephens P, Oikonomidou O, Braybrooke JP, Tuthill M, Abraham J, Winter MC, Bye H, et al. (2020) Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in advanced breast cancer (plasmaMATCH): a multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial. *The Lancet Oncology* 21(10):1296–1308.
50. Kupiecka A, Wechmann K, Gujski M, Jankowski M. (2025) Instytut Ochrony Zdrowia. Perspektywa pacjentek w leczeniu raka piersi w Polsce. Raport badawczy. Warszawa, marzec 2025. Raport został opracowany w ramach współpracy Instytutu Ochrony Zdrowia, Fundacji OnkoCafe – Razem Lepiej, Fundacji OmeaLife oraz Federacji Stowarzyszeń „Amazonki". Dostęp: https://www.ioz.org.pl/_files/ugd/e91ac2_b07ef2339b184049805a73ad825cd6fc.pdf.
51. OnkoKurier. (2025) Rak piersi – najważniejsze wydarzenia 2024 r. i trendy na rok 2025. Ekspert: dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld z Mazowieckiego Szpitala Onkologicznego w Warszawie. Dostęp: https://onkokurier.pl/rak-piersi-najwazniejsze-wydarzenia-2024-r-i-trendy-na-rok-2025/ (15.12.2025).
52. Medycyna Praktyczna. (2014) Leczenie systemowe. Dostęp: http://www.mp.pl/social/article/84482 (2.12.2025).
53. Pogoda K, Pawlik H, Balata A, Czopowicz M, Bak A, Twardowska I, Meluch M, Wojda M, Mlodzinska A, Szombara E, Sienkiewicz R, Konieczna A, Brewczynska E, Lemanska I, Majstrak-Hulewska A, et al. (2025) Management Strategies and Outcomes in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Receiving CDK4/6 Inhibitors and Subsequent Therapies. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 17:1307–1319.
54. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. (2018) Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 27(6):619–626.
55. Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu P-H, Diéras V, Dalenc F, Gonçalves A, Debled M, Patsouris A, Mouret-Reynier M-A, Mailliez A, Clatot F, Levy C, Ferrero J-M, et al. (2021) Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open* 6(3):100114.
56. Pogoda K, Pawlik H, Czopowicz M, Bąk A, Bałata A, Meluch M, Bilska I, Konieczna A, Młodzinska A, Wojda M, Szombara E, Sienkiewicz R, Brewczynska E, Górniak A, Rosinska M, et al. (2024) Skuteczność leczenia chorych na uogólnionego ER-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi — wyniki praktyki klinicznej Breast Cancer Unit. Tom 10, Supl. D (2024) Dostęp: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/102213/79066 (15.12.2025).
57. Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA. (2021) ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res* 23(1):85.
58. Zhang K, Hong R, Xu F, Xia W, Kaping L, Qin G, Zheng Q, Lu Q, Shi YX, Yuan ZY, Wang S. (2018) Clinical value of circulating ESR1 mutations for patients with metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 10:2573–2580.
59. Liao H, Huang W, Pei W, Li H. (2020) Detection of ESR1 Mutations Based on Liquid Biopsy in Estrogen Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Clinical Impacts and Prospects. *Front. Oncol.* 10:.
60. Turner NC, Swift C, Kilburn L, Fribbens C, Beaney M, Garcia-Murillas I, Budzar AU, Robertson JFR, Gradishar W, Piccart M, Schiavon G, Bliss JM, Dowsett M, Johnston SRD, Chia SK. (2020) ESR1 Mutations and Overall Survival on Fulvestrant versus Exemestane in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Combined Analysis of the Phase III SoFEA and EFECT Trials. *Clin Cancer Res* 26(19):5172–5177.
61. Clatot F, Perdrix A, Augusto L, Beaussire L, Delacour J, Calbrix C, Sefrioui D, Viailly P-J, Bubenheim M, Moldovan C, Alexandru C, Tennevet I, Rigal O, Guillemet C, Leheurteur M, et al. (2016) Kinetics, prognostic and predictive values of ESR1 circulating mutations in metastatic breast cancer patients progressing on aromatase inhibitor. *Oncotarget* 7(46):74448–74459.
62. Advanced Breast Cancer (ABC) Global Alliance. Advanced Breast Cancer Information. Dostęp: https://www.abcglobalalliance.org/abc-hubs#abc-information.
63. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, Chow L, Sohn J, Lee K-S, Campos-Gomez S, Villanueva-Vazquez R, Jung K-H, Chakravartty A, Hughes G, Gounaris I, et al. (2019) Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 381(4):307–316.

64. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz SA, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Babu KG, Wheatley-Price P, et al. (2018) Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19(7):904–915.
65. Meisel JL, Pham T, Chen C, Kris A, Roose J. (2025) PS2-02-04 Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with emerging estrogen receptor 1 (ESR1)-mutated ER+ metastatic breast cancer in the U.S., 2018-2024. San Antonio Breast Cancer Symposium 2025 (Poster Session 2). Dostęp: https://sabcs.org/events/poster-session-2/ (16.12.2025).
66. AOTMiT. (2024) Orserdu (elacestrant) we wskazaniu: w monoterapii kobiet po menopauzie i mężczyzn z ER dodatnim (ang. estrogen receptor (ER) positive), HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK4/6. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024. Nr: WS.425.15.2023. Data ukończenia: 21.02.2024 r. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%2015%202023%20TLI%20Orserdu%20BIP_REOPTR.pdf (13.11.2025).
67. Schumacher-Wulf E, Meda A, Whitbread CS, Mellini E, Cecchini I, Sharma A, Taylor J, Fidanzia RD, Reverdy T, Hasbrouck T, Castiglione F, Meerveld MG van, Haidinger R. (2025) 375P Unmet treatment needs and preferences among metastatic breast cancer (mBC) patients in Germany, Italy, and the United Kingdom. Dostęp: https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(25)00815-4/fulltext & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/adac2b0c-2b57-48ac-be58-bcbbecc8b069/adac2b0c-2b57-48ac-be58-bcbbecc8b069_source__v.pdf. *ESMO Open* 10:.
68. Alivia oncoindex. (2023) Dostęp pacjentów onkologicznych do terapii lekowych na tle zmian systemowych w Polsce. Raport wrzesień 2023. Dostęp: https://alivia.org.pl/wp-content/uploads/sites/10/2023/09/ALIVIA_oncoindex_raport_2023.pdf (11.12.2025).
69. Franklin M, Pollard D, Sah J, Rayner A, Sun Y, Dube F, Sutton A, Qin L. (2024) Direct and Indirect Costs of Breast Cancer and Associated Implications: A Systematic Review. *Adv Ther* 41(7):2700–2722.
70. Sun P, Yu C, Yin L, Chen Y, Sun Z, Zhang T, Shuai P, Zeng K, Yao X, Chen J, Liu Y, Wan Z. (2024) 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* 74:102713.
71. Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. (2013) Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *Breast J* 19(3):285–292.
72. McClelland SI, Holland KJ, Griggs JJ. (2015) Quality of life and metastatic breast cancer: the role of body image, disease site, and time since diagnosis. *Qual Life Res* 24(12):2939–2943.
73. Ganz PA, Petersen L, Bower JE, Crespi CM. (2016) Impact of Adjuvant Endocrine Therapy on Quality of Life and Symptoms: Observational Data Over 12 Months From the Mind-Body Study. *J Clin Oncol* 34(8):816–824.
74. Galipeau N, Klooster B, Krohe M, Tang DH, Revicki DA, Cella D. (2019) Understanding key symptoms, side effects, and impacts of HR+/HER2- advanced breast cancer: qualitative study findings. *J Patient Rep Outcomes* 3(1):10.
75. Mitra D, Wood R, Courcy JD, Iyer S. (2016) Patient Reported Health Utility in HR+/HER2- Advanced/Metastatic Breast Cancer. *Value in Health* 19(7):A749.
76. Davie A, Carter GC, Rider A, Pike J, Lewis K, Bailey A, Price GL, Ringeisen F, Pivot X. (2020) Real-world patient-reported outcomes of women receiving initial endocrine-based therapy for HR+/HER2− advanced breast cancer in five European countries. *BMC Cancer* 20(1):855.
77. Mertz S, Benjamin C, Girvalaki C, Cardone A, Gono P, May SG, Comerford E, Than K-S, Birch K, Roach M, Myers S, Sasane M, Lavi L, Cameron A, Cardoso F. (2022) Progression-free survival and quality of life in metastatic breast cancer: The patient perspective. *Breast* 65:84–90.
78. Arpino G, De Angelis C, Gerratana L, Lambertini M, Igidbashian S, Gramigna R, Guillaume X. (2025) Patient preferences for treatments in hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer in Italy: a discrete choice experiment study. *BMC Cancer* 25:920.
79. Bush L, Misak J, Macdonald S. (2024) The cost of breast cancer modelling the economic impact to the UK. Suppotted by Breast Cancer Now. Dostęp: https://demos.co.uk/wp-content/uploads/2024/01/Cost-of-Breast-Cancer-Report.pdf. *Demos*.
80. Tabor B, Bojanic L, Zawodnik S, Bojkow S, Chahoud L, Sweeney N, Benkovic V, Christodoulou C, Dimitrova M, Liepina E, Ondrusova M, Pana A, Petrova G, Petrovica M, Ulici A, et al. (2021) The economic burden of advanced breast cancer. Dostęp: https://www.jhpor.com/article/2270-the-economic-burden-of-advanced-breast-cancer. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):42–65.
81. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: https://psz.zus.pl/ (17.3.2026).
82. Valenza C, Trapani D, Bidard F-C, Gligorov J, Cortés J, Turner N, Dalenc F, Penault-Llorca F, Freyer G, Arnedos M, Villanueva C, Loibl S, Pistilli B, Curigliano G. (2024) Elacestrant in ESR1-mutant, endocrine-responsive metastatic breast cancer: should health authorities consider post hoc data to inform priority access? *ESMO Open* 9(9):.

83. Ministerstwo Zdrowia. (2026) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: https://www.gov.pl/attachment/1e22f731-7978-4128-89f5-bf8dafe5b0e0 (26.3.2026).
84. EMA. (2023) Assessment report. Orserdu. International non-proprietary name: elacestrant. Procedure No. EMEA/H/C/005898/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf (15.12.2025).
85. EMA. Orserdu (elacestrant). Summary of product characteristics. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orserdu-epar-product-information_en.pdf (31.3.2026).
86. Hanker AB, Sudhan DR, Arteaga CL. (2020) Overcoming Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Cancer Cell* 37(4):496–513.
87. Zhang Q, Zhang JW, Davis A, Jiao J, D'Amico P, Gerratana L, Qin W, Wang X, Chawla A, Flaum L, Platanias LC, Gradishar W. (2025) Abstract 1949: ESR1 mutations in circulating tumor DNA (ctDNA) are significant predictors of chemotherapy resistance to paclitaxel and carboplatin in metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res* 85(8_Supplement_1):1949.
88. Taya M, Merenbakh-Lamin K, Zubkov A, Honig Z, Kurolap A, Mayer O, Shomron N, Wolf I, Rubinek T. (2025) Beyond endocrine resistance: estrogen receptor (ESR1) activating mutations mediate chemotherapy resistance through the JNK/c-Jun MDR1 pathway in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 209(2):431–449.
89. Buonaiuto R, Botticelli A, Criscitiello C, Dieci MV, Fusco N, Gerratana L, Lambertini M, Malapelle U, Malorni L, De Angelis C. (2025) Key decision factors in second-line therapy: Expert insights on HR+/HER2-metastatic breast cancer post-CDK4/6 inhibitor progression. *Cancer Treatment Reviews* 138:102972.
90. Bidard F-C, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier M-A, Sohn JH, Taylor D, Harnden KK, Khong H, Kocsis J, Dalenc F, Dillon PM, Babu S, et al. (2022) Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol* 40(28):3246–3256.
91. Kalinsky K, Accordino MK, Chiuzan C, Mundi PS, Sakach E, Sathe C, Ahn H, Trivedi MS, Novik Y, Tiersten A, Raptis G, Baer LN, Oh SY, Zelnak AB, Wisinski KB, et al. (2023) Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. *J Clin Oncol* 41(24):4004–4013.
92. Menarini Asia-Pacific Holdings Pte. Ltd. (2022) Menarini Group's Elacestrant Granted Priority Review by the U.S. FDA for Patients with ER+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer. Dostęp: https://www.menariniapac.com/en/news/2022/menarini-groups-elacestrant-granted-priority-review-by-the-us-fda-for-patients-with-erher2-advanced-or-metastatic-breast-cancer.html (17.3.2026).
93. FDA. (2023) FDA approves elacestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer.
94. European Comission. (2023) Commission implementing decision of 15.9.2023 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for „ORSERDU - elacestrant", a medicinal product for human use. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160176/dec_160176_en.pdf (17.3.2026).
95. Hartkopf AD, Grischke E-M, Brucker SY. (2020) Endocrine-Resistant Breast Cancer: Mechanisms and Treatment. *Breast Care (Basel)* 15(4):347–354.
96. Stemline Therapeutics, Inc., a Menarini Group Company. (2025) Orserdu®. Dostęp: https://www.orserduhcp.com/moa/#mod (30.3.2026).
97. Arnesen S, Blanchard Z, Williams MM, Berrett KC, Li Z, Oesterreich S, Richer JK, Gertz J. (2021) Estrogen Receptor Alpha Mutations in Breast Cancer Cells Cause Gene Expression Changes through Constant Activity and Secondary Effects. *Cancer Res* 81(3):539–551.
98. Williams MM, Spoelstra NS, Arnesen S, O'Neill KI, Christenson JL, Reese J, Torkko KC, Goodspeed A, Rosas E, Hanamura T, Sams SB, Li Z, Oesterreich S, Riggins RB, Jacobsen BM, et al. (2021) Steroid Hormone Receptor and Infiltrating Immune Cell Status Reveals Therapeutic Vulnerabilities of ESR1-Mutant Breast Cancer. *Cancer Res* 81(3):732–746.
99. Kaklamani VG, Bidard FC, Neven P, Montero AJ, Mouret-Reynier M-A, Sohn J, Taylor D, Forget F, Harnden KK, Khong HT, Kocsis J, Dalenc F, Dillon PM, Waters S, García-Sáenz JA, et al. (2023) Abstract: 1070; Poster: 291. Oral elacestrant vs standard-of-care in estrogen receptor-positive, HER2-negative (ER+/HER2-) advanced or metastatic breast cancer (mBC) without detectable ESR1 mutation (EMERALD): Subgroup analysis by prior duration of CDK4/6i plus endocrine therapy (ET). ASCO 2023 (June 2-6, 2023). Dostęp: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1070 & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/3ebf2088-6c25-4f85-b8de-4b0a6a36bd06/3ebf2088-6c25-4f85-b8de-4b0a6a36bd06_source__v.pdf. *J Clin Oncol* 41(16_suppl):1070–1070.

100. Kaklamani VG, Bardia A, Aftimos PG, Cortes J, Lu JM, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier M-A, Sohn J, Taylor D, Harnden KK, Khong HT, Kocsis J, et al. (2022) Abstract: 1100. Subgroup analysis of patients with no prior chemotherapy in EMERALD: A phase 3 trial evaluating elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), versus investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2-advanced/metastatic breast cancer (mBC). ASCO 2022. Dostęp: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1100 & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/a3248c56-e74c-461c-bbe6-259809506954/a3248c56-e74c-461c-bbe6-259809506954_source__v.pdf. *J Clin Oncol* 40(16_suppl):1100–1100.
101. Kaklamani V, Bardia A, Aftimos P, Cortes J, Neven P, Montero AJ, Sohn JH, Tonini G, Grzegorzewski KJ, Bidard F-C. (2023) 26 Subgroup Analysis of Patients With No Prior Chemotherapy in EMERALD: A Phase 3 Trial Evaluating Elacestrant, an Oral Selective Estrogen Receptor Degrader (SERD), Vs Investigator's Choice of Endocrine Monotherapy for ER+/HER2– Advanced/ Metastatic Breast Cancer (mBC). Oncology (United States). 2023; 37:25. 40th Annual Miami Breast Cancer Conference (March 2–5, 2023). Dostęp: https://www.cancernetwork.com/view/26-subgroup-analysis-of-patients-with-no-prior-chemotherapy-in-emerald-a-phase-3-trial-evaluating-elacestrant-an-oral-selective-estrogen-receptor-degrader-serd-vs-investigator-s-choice-of-endocrine-monotherapy-for-er-her2-advanced-metastatic-breast-cancer-mbc- & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/6ed5ff8c-5250-42dc-ba0b-b9296a7c352a/6ed5ff8c-5250-42dc-ba0b-b9296a7c352a_source__v.pdf. Dostęp: https://www.cancernetwork.com/view/26-subgroup-analysis-of-patients-with-no-prior-chemotherapy-in-emerald-a-phase-3-trial-evaluating-elacestrant-an-oral-selective-estrogen-receptor-degrader-serd-vs-investigator-s-choice-of-endocrine-monotherapy-for-er-her2-advanced-metastatic-breast-cancer-mbc- (15.12.2025).
102. Rugo HS, Kaklamani V, McArthur H, Wander SA, Gradishar W, Mahtani R, Pegram M, Lustberg M, Swallow E, Maitland J, Kloss S, Wasserman T, Tolaney SM. (2025) Real-World Outcomes of Elacestrant in ER+, HER2−, ESR1-Mutant Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*179–187.
103. Lloyd MR, Weipert CM, Ali A, Solomon SR, Saha J, Lipsyc-Sharf MD, Hamilton EP, Kalinsky K, Brufsky AM, Bardia A, Zhang N, Wander SA. (2025) Clinical and Genomic Factors Associated with Elacestrant Outcomes in ESR1-Mutant Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*169–178.
104. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45:228–247.
105. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (12.12.2025).
106. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkowicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
107. EuroQol Research Foundation. (2024) EQ-5D-5L. Dostęp: https://euroqol.org/information-and-support/euroqol-instruments/eq-5d-5l/ (12.12.2025).
108. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. (2025) Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE®). Dostęp: https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/instrument-pro.html (12.12.2025).
109. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie oraz NCCN. (2026) Rak piersi. Wytyczne oparte na adaptacji NCCN: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®) for Poland. Breast Cancer. Version 2.2026 — April 22, 2026. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-poland.pdf (30.4.2026).
110. 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, et al. (2024) 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *The Breast* 76:.
111. NICE. (2025) Elacestrant for treating oestrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer with an ESR1 mutation after endocrine treatment. Technology appraisal guidance. [TA1036]. Published: 05 February 2025. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1036/resources/elacestrant-for-treating-oestrogen-receptorpositive-her2negative-advanced-breast-cancer-with-an-esr1-mutation-after-endocrine-treatment-pdf-2973528398053573 (13.11.2025).
112. ABC Global Alliance. (2026) ABC Guidelines. Dostęp: https://www.abc-lisbon.org/en/abc-guidelines/1-415-1 (31.3.2026).
113. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2025) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 15 grudnia 2025 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. DZ. URZ. Min. Zdr. 2025.98. Dostęp: https://dziennikmz.mz.gov.pl/GetActPdf.ashx?year=2025&book=0&position=98 (31.12.2025).

114. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Xanderla (Goserelina). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/74_Xanderla_LA_10_8.pdf (12.12.2025).
115. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Reseligo (Goserelina). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/79_Reseligo_3_6mg_implant.pdf (12.12.2025).
116. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Zoladex (Goserelina). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/77_ZOLADEX_LA_implant_podskorny_10_8mg.pdf (12.12.2025).
117. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tamoxifen-EGIS (Tamoksyfen). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/77_Tamoxifen_Egis_tabl.pdf (27.11.2025).
118. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2023) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tamoxifen Sandoz (Tamoksyfen). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/77_Tamoxifen_Sandoz_tabl.pdf (27.11.2025).
119. AOTMiT. (2024) Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2024 r. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/2024%2003%2015%20BP.425.1.2024%20Wykaz%20TLI%20IV-sig.pdf (13.11.2025).
120. HAS. (2024) Avis sur les medicaments. élacestrant ORSERDU 86 mg et 345 mg, comprimé pelliculé. Primo-inscription. Adopté par la Commission de la transparence le 26 juin 2024. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20573_ORSERDU_PIC_INS_AvisDef_CT20573.pdf (13.11.2025).
121. IQWIG. (2024) [A24-30]. Elacestrant (Mammakarzinom) – Addendum zum Projekt A23-104. Version: 1.0. DOI: 10.60584/A24-3. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a24-30_elacestrant_addendum-zum-projekt-a23-104_v1-0.pdf (13.11.2025).
122. PBAC. (2025) Public Summary Document – March 2025 PBAC Meeting. ELACESTRANT Tablet 86 mg (as dihydrochloride) Tablet 345 mg (as dihydrochloride) Orserdu®. Dostęp: https://www.pbs.gov.au/medicinestatus/document/1302.html; https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-03/files/elacestrant-psd-march-2025.pdf (13.11.2025).
123. SMC. (2025) SMC2807. Elacestrant film-coated tablets (Korserdu®). Published 10 November 2025. Dostęp: https://scottishmedicines.org.uk/media/9553/elacestrant-korserdu-final-oct-2025-amended-241025-for-website.pdf (13.11.2025).
124. HAS. (2024) Décision n°2024.0031/DC/SEM du 8 février 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité ORSERDU. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/orserdu_decision_et_avisct_refus_ap288.pdf (13.11.2025).
125. Liczba pacjentów w programie lekowym B.9.FM - dane NFZ za 2025 rok. Dostęp: https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/liczba-pacjentow-koszty-wszystkie-programy-lekowe.
126. Duchnowska R, Soter K, Pogoda K, Smok-Kalwat J, Grela-Wojewoda A, Winsko-Szczęsnowicz K, Kowalewska-Felczak A, Szwiec M, Danielewicz I, Streb J, Lewandowski T, Szymanowski B, Kiszka J, Radecka B, Kalinka E, et al. (2026) Real-world outcomes with palbociclib, ribociclib, and abemaciclib plus endocrine therapy in HR+/HER2− advanced breast cancer: A multicenter retrospective study. *The Breast* 85:104665.
127. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (31.12.2025).
128. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. (2021) ChPL Fulwestrant Accord. Dostęp: https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public.
129. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL Fulvestrant EVER Pharma. Dostęp: https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public.
130. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. (2022) ChPL Fulvestrant Stada. Dostęp: https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public.
131. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. (2024) ChPL Fulvestrant SUN. Dostęp: https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public.
132. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. (2025) ChPL Fulvestrant Vipharm. Dostęp: https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public.
133. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Aromek (Letrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Aromek_2_5mg_tabl_powl.pdf (27.11.2025).
134. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2023) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Clarzole (Letrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/62_Clarzole_2_5mg_tabl.pdf (27.11.2025).
135. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2021) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Etruzil (Letrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/66_Etruzil_2_5mg_tabl_powl.pdf (27.11.2025).
136. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Lametta (Letrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Lametta_2_5mg_tabl_powl.pdf (27.11.2025).
137. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2019) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Letrozole Bluefish (Letrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/63_LetrozoleBluefish_2_5mg_tabl.pdf (27.11.2025).

138. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2021) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Anastrozol Bluefish (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/79_Anastrozol_Bluefish_1mg_tabl_powl.pdf (27.11.2025).
139. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2022) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Anastrozole Eugia (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/73_Anastrozole_Eugia_1mg_tabl_powl.pdf (28.11.2025).
140. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2021) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Anastrozol Teva (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/79_Anastrozol_Teva_1mg_tabl_powl.pdf (28.11.2025).
141. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Arimidex (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/77_Arimidex_tabletki_powlekane_1mg.pdf (28.11.2025).
142. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2021) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Egistrozol (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/77_Egistrozol_tabletki_powlekane_1mg.pdf (28.11.2025).
143. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Atrozol (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/77_Atrozol_tabletki_powlekane_1mg.pdf (28.11.2025).
144. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2022) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Glandex (Eksemestan). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/79_Glandex_25mg_tabl.pdf (27.11.2025).
145. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Symex (Eksemestan). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/76_Symex_25mg_tabl.pdf (27.11.2025).
146. EMA. Trodelvy (sacituzumab govitecan). Summary of product characteristics. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_en.pdf.

Spis tabel, rysunków i wykresów

SPIS TABEL

Tabela 1. Podtypy molekularne raka piersi z uwzględnieniem ich statusu immunohistochemicznego, rokowania i częstości występowania [1, 4, 5] 8
Tabela 2. Rozpowszechnienie raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [32] 12
Tabela 3. Liczba przypadków raka piersi oraz surowy wskaźnik chorobowości raka piersi na 100 tys. w poszczególnych grupach wiekowych kobiet w Europie w 2020 roku (EUROCARE-6) [33] 12
Tabela 4. Zapadalność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [32] 13
Tabela 5. Umieralność z powodu raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [32] 13
Tabela 6. Rozpowszechnienie raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Polsce (GLOBOCAN 2022) [32] 14
Tabela 7. Zapadalność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet i mężczyzn w Polsce (KRN 2023) [35] 14
Tabela 8. Zapadalność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Polsce (GLOBOCAN 2022) [32] 15
Tabela 9. Umieralność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet i mężczyzn w Polsce (KRN 2023) [35] 16
Tabela 10. Zapadalność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Polsce (GLOBOCAN 2022) [32] 17
Tabela 11. Metody stosowane w ramach diagnostyki podstawowej raka piersi [1, 4] 19
Tabela 12. Zestawienie najważniejszych wyników z metaanalizy Zhang 2024 dotyczących przeżycia pacjentów z przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją ESR1 vs z ESR1 typu dzikiego [20] 29
Tabela 13. Przeżycie pacjentów z przerzutowym HR+ rakiem piersi w zależności od obecności mutacji ESR1 i linii leczenia [61] 30
Tabela 14. Obciążenie chorobowe z powodu raka piersi u kobiet w wieku rozrodczym (15–49 lat) w 2021 roku (dane GBD 2021) [70] 32
Tabela 15. Standaryzowane koszty (2022 rok) diagnostyki i leczenia zaawansowanego HER2- raka piersi (Franklin 2024) [69] 34
Tabela 16. Świadczenia ZUS wydane z powodu raka piersi (ICD-10: C50) w latach 2020–2025 (dane ZUS) [81] 35
Tabela 17. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepionego IRC i w ocenie badacza w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi – populacja pacjentów z obecną mutacją ESR1 [84] 42
Tabela 18. Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [104] 45
Tabela 19. Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla raka piersi [4, 23–25, 109] 46
Tabela 20. Podsumowanie refundacji w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w Polsce (stan na kwiecień 2026 roku) [4, 83] 51
Tabela 21. Leki ujęte w kat. otwartym (załącznik A) w leczeniu raka piersi [83, 113] 53
Tabela 22. Leki ujęte w kat. chemioterapii we wskazaniu ICD-10: C50 [83, 113] 54
Tabela 23. Rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania w terapii elacestrantem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi z mutacją ESR1 [66, 111, 120–123] 56
Tabela 24. Liczba pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi e sprawozdanym świadczeniem z podaniem leku w ramach programu lekowego B.9.FM w 2025 roku [125] 57
Tabela 25. Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi leczonych elacestrantem w monoterapii w dawce 345 mg w ramach badań klinicznych [85] 65
Tabela 26. Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych fulwestrantem w monoterapii w ramach badań klinicznych [132] 69
Tabela 27. Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych letrozolem w ramach badań klinicznych [134] 72

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych anastrozolem w ramach badań klinicznych [141] 74
Tabela 29. Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych eksemestanem w ramach badań klinicznych [144] 78
Tabela 30. Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych tamoksyfenem w ramach badań klinicznych [118] 80
Tabela 31. Charakterystyka CTH stanowiącej komparator w raporcie HTA, wraz ze wskazaniem poziomu oraz kategorii dostępności [83, 113] 82
Tabela 32. Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanu w ramach badań klinicznych [146] 84
Tabela 33. Stan sprawności pacjenta wg skali ECOG/WHO [52] 98
Tabela 34. Klasyfikacja anatomiczna TNM stopnia zaawansowania raka piersi – charakterystyka cech T, N oraz M (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [4] 99
Tabela 35. Stopień anatomicznego zaawansowania raka piersi (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [4] 100

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Wybrane czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi [1, 4, 12, 27–31] 11
Rysunek 2. Porównanie biopsji płynnej i biopsji tkankowej (opracowanie własne na podstawie [12, 47–49]) 21
Rysunek 3. Algorytm diagnostyczny w raku piersi [12] 22
Rysunek 4. Objawy raka piersi [1] 25
Rysunek 5. Odsetki pacjentów z obecną mutacją ESR1 u chorych stosujących HTH w leczeniu raka piersi [19] 28
Rysunek 6. Paradygmat leczenia pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi [24, 25] 36
Rysunek 7. Mechanizm działania elacestrantu – produkt leczniczy Orserdu® [96] 40
Rysunek 8. Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2- u których doszło do progresji raka piersi i którzy są kandydatami do stosowania HTH w skojarzeniu lub bez skojarzenia z terapią celowaną wg ESMO “Living Guideline” (opracowanie z kwietnia 2025 – v1.2) [24] 48
Rysunek 9. Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2- u których doszło do progresji raka piersi i którzy nie są kandydatami do stosowania HTH w skojarzeniu lub bez skojarzenia z terapią celowaną wg ESMO “Living Guideline” (opracowanie z kwietnia 2025 – v1.2) [24] 49
Rysunek 10. Polska adaptacja zaleceń praktyki klinicznej NCCN dla elacestrantu (opracowanie z kwietnia 2026 roku – v2.2026) [109] 50
Rysunek 11. Ścieżki leczenia pacjentów z zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi, u których doszło do niepowodzenia leczenia zawierającego inhibitor CDK 4/6 (dane dla Polski, lata 2019–2023) [53] 58

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Odsetek nowych zachorowań na raka piersi w USA w latach 2018–2022 z podziałem na grupy wiekowe (SEER) [34] 13
Wykres 2. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych (KRN 2023) [35] 15
Wykres 3. Struktura zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet* w Polsce w 2023 roku (Didkowska 2025) [36] 15
Wykres 4. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce u kobiet według grup wiekowych (Didkowska 2025) [36] 16
Wykres 5. Struktura zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet* w Polsce w 2023 roku (Didkowska 2025) [36] 17
Wykres 6. Struktura zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce u kobiet według grup wiekowych (Didkowska 2025) [36] 17

Wykres 7. Częstość występowania raka piersi w zależności od jego statusu molekularnego – receptory steroidowe oraz obecność nadekspresji HER2 (SEER 2018–2022) [40] 18
Wykres 8. Odsetki 5-letnich przeżyć u kobiet z rakiem piersi (niezależnie od jego podtypu) i z HR+ HER2- wg amerykańskiej bazy danych SEER (2015–2021) [40] 26
Wykres 9. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi stosujących HTH i CTH w badaniu Pogoda 2025 w 2. oraz w 3. linii leczenia raka piersi (lata 2019–2023) [53] 27
Wykres 10. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu efektywności rzeczywistej Meisel 2025 dla porównania pacjentów z przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi w zależności od wykrycia obecności mutacji ESR1 lub jej braku podczas 1. linii leczenia (baza Flatiron, lata 2018–2024) [65] 29
Wykres 11. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu efektywności rzeczywistej Meisel 2025 dla porównania pacjentów z przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi w zależności od wykrycia obecności mutacji ESR1 lub jej braku podczas 1. linii leczenia (baza Flatiron, lata 2018–2024) [65] 29
Wykres 12. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w badaniu Clatot 2016 po wystąpieniu progresji choroby podczas 1. linii leczenia z zastosowaniem IA u pacjentów z przerzutowym HR+ rakiem piersi w zależności od statusu mutacji ESR1 [61] 31
Wykres 13. Negatywne skutki CTH zgłaszane przez pacjentki leczone z powodu raka piersi (Instytut Ochrony Zdrowia 2025) [50] 33
Wykres 14. Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMERALD dla porównania elacestrant vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi – analiza w podgrupie pacjentów z obecną mutacją ESR1, u których doszło do progresji choroby po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 [18] 41
Wykres 15. Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMERALD dla porównania elacestrant vs fulwestrant u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi – analiza w podgrupie pacjentów z obecną mutacją ESR1, u których doszło do progresji choroby po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 [18] 42

Aneks A. Stan sprawności pacjenta

Tabela 33.
Stan sprawności pacjenta wg skali ECOG/WHO [52]

Stopień sprawności	Skala ECOG/WHO – opis
0	Sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	Konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	Zgon

Aneks B. Ocena zaawansowania choroby

Tabela 34.
Klasyfikacja anatomiczna TNM stopnia zaawansowania raka piersi – charakterystyka cech T, N oraz M (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [4]

Cecha		Charakterystyka	
Cecha T (guz)	TX	Nie można ocenić guza	
	T0	Guz nieobecny	
	Tis	Rak przedinwazyjny (*in situ*)	• Tis (DCIS): rak przewodowy (ang. *ductal carcinoma in situ*), • Tis (Paget): rak Pageta (bez raka naciekającego lub *in situ* w piersi)
	T1	Rak naciekający ≤20 mm	• T1mi: rak mikronaciekający ≤1 mm, • T1a: rak naciekający >1 mm i ≤5 mm, • T1b: rak naciekający >5 mm i ≤10 mm, • T1c: rak naciekający >10 mm i ≤20 mm
	T2	Rak naciekający >20 mm i ≤50 mm	
	T3	Rak naciekający >50 mm	
	T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej)	• T4a: Naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych) • T4b: Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego • T4c: T4a + T4b • T4d: Rak zapalny
Cecha N (węzły chłonne)	NX	Nie można ocenić węzłów	
	N0	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	• N0(i–): nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC, • N0(i+): wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤0,2 mm lub <200 komórek, • N0(mol–): Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej) • N0(mol+): Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
	N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych	• N1mi: Mikroprzerzuty >0,2 mm lub >200 komórek w 1–3 węzłach chłonnych • N1a: Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym >2 mm) • N1b: Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB) • N1c: N1a + N1b
	N2	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych	• N2a: Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym co najmniej jednym >2 mm) • N2b: Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
	N3	Przerzuty w ≥10 regionalnych węzłach chłonnych lub w węźle nadobojczykowym lub >3 pachowe i piersiowe wewnętrzne	• N3a: Przerzuty w ≥10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub w węźle podobojczykowym (III piętro dołu pachowego) • N3b: Pachowe >3 i piersiowe wewnętrzne • N3c: Przerzut w węźle nadobojczykowym
Cecha M (przerzuty)	M0	Brak przerzutów	
	M0 (i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych ≤0,2 mm (lub ≤200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów	
	M1	Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)	

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

Tabela 35.
Stopień anatomicznego zaawansowania raka piersi (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [4]

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

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