

Analiza Problemu Decyzyjnego

TRUQAP® (kapiwasertyb)

w skojarzeniu z fulwestrantem
w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi
hormonozależnego, HER2-ujemnego,
z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*,
po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 24 października 2024 r.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	17
1 Cel opracowania.....	18
2 Opis problemu zdrowotnego.....	18
2.1 Etiologia i patofizjologia.....	18
2.2 Obraz kliniczny i rozpoznanie.....	20
2.3 Przebieg naturalny i rokowanie	28
2.4 Epidemiologia	29
2.5 Wpływ choroby na jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne	31
2.6 Leczenie	32
2.6.1 Ogólne zasady leczenia raka piersi	32
2.6.2 Wytyczne kliniczne	37
2.6.3 Finansowanie leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi	58
3 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	65
4 Opis ocenianej interwencji – Truqap® (kapiwasertyb) z fulwestrantem	66
4.1 Charakterystyka produktu leczniczego	67
4.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	77
5 Wybór populacji docelowej.....	78
6 Liczebność populacji docelowej	80
7 Rekomendacji agencji HTA	82
7.1 Rekomendacje AOTMiT	82
7.2 Rekomendacje zagraniczne	82
8 Dobór komparatorów.....	87
9 Dobór punktów końcowych	92
10 Zakres analiz.....	95
10.1 Analiza kliniczna.....	95
10.2 Analiza ekonomiczna	97
10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	98
11 Załączniki.....	100

11.1	Klasyfikacja ICD-11 i ICD-11 nowotworu złośliwego piersi	100
11.2	Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych	102
11.3	Terapie finansowane ze środków publicznych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi	106
11.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy	136
11.5	Wnioskowany program lekowy	160
11.6	Opis komparatora	185
11.6.1	Fulwestrant	185
11.6.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora – fulwestrant	188
11.6.2	Alpelisyb z fulwestrantem	190
11.6.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora – alpelisyb z fulwestrantem	201
11.6.3	Letrozol	202
11.6.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora – letrozol	205
11.6.4	Anastrozol	209
11.6.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora – anastrozol	212
11.6.5	Eksemestan	216
11.6.5.1	Obecny sposób finansowania komparatora – eksemestan	219
11.6.6	Tamoksyfen	220
11.6.6.1	Obecny sposób finansowania komparatora – tamoksyfen	223
11.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	224
	Spis Tabel	225
	Spis ilustracji	226
	Piśmiennictwo	227

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AI	Inhibitor aromatazy (z ang. <i>Aromatase Inhibitor</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
BRAC2	Gen raka piersi 2 (z ang. <i>Breast Cancer Gene 2</i>)
BRCA1	Gen raka piersi 1 (z ang. <i>Breast Cancer Gene 1</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDK4/6	Zależna od cyklin kinaza 4 i 6 (z ang. <i>Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ER-dodatni/ ER+	Dodatni pod względem obecności receptora estrogenowego (z ang. <i>estrogen receptor-positive</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESR1/ ESR1	Receptor estrogenowy 1/gen kodujący receptor estrogenowy 1 (z ang. <i>estrogen receptor 1/estrogen receptor gene 1</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FSH	Hormon folikulotropowy

GGN	Górna granica normy
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HER2-ujemny/ HER2-	Ujemny pod względem obecności ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu 2 (z ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2-negative</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HT	Hormonoterapia
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MBC	Przerzutowy rak piersi (z ang. <i>Metastatic Breast Cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (z ang. <i>Objective Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PALB2	Partner i lokalizator BRCA2 (z ang. <i>Partner and Localizer of BRCA2</i>)
PARP	Polimeraza poli(ADP-rybozy) (z ang. <i>Poly ADP-Ribose Polymerase</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
PIK3CA	Podjednostka katalityczna alfa 3-kinazy fosfatydylinozytolo-4,5-bisfosforanu (z ang. <i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase Catalytic subunit Alpha</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>)
SERD	Selektywny antagonist receptorów estrogenowych (z ang. <i>Selective Estrogen Receptor Degradar</i>)
SERM	Selektywny modulator receptorów estrogenowych (z ang. <i>Selective Estrogen Receptor Modulator</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Truqap® (kapiwasertyb) stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi hormonozależnym, HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej, w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego, który wykazuje duże zróżnicowanie molekularne, warunkujące jego przebieg i sposób postępowania leczniczego.

z tego względu w ramach rutynowej oceny patomorfologicznej określa się ekspresję receptorów hormonalnych – dla estrogenu (ER) oraz progesteronu (PgR), a także stan HER2 i wskaźnika proliferacji Ki67. Każdy odczyn ER lub PgR w $\geq 1\%$ komórek raka w badaniu immunohistochemicznym jest traktowany jako dodatni (w dalszej części rozdziału raki te będą nazywane HR-dodatnimi lub hormonowrażliwymi). Dodatkowo wykonuje się ocenę w kierunku wykrycia zmian molekularnych o znaczeniu

rokowniczym, przede wszystkim *BRCA1/2* oraz genów szlaku sygnałowego *PI3K/AKT/mTOR* - *PIK3CA*, *AKT1* i *PTEN*, kontrolujących szereg procesów, takich jak metabolizm, ruchliwość, wzrost i proliferacja komórek nowotworowych.

Rak piersi jest w chwili obecnej jednym z najczęściej występujących nowotworów, przy czym ocenia się, że na raka piersi chorują prawie wyłącznie kobiety, a przypadki odnotowywane u mężczyzn stanowią jedynie około 1% ogółu zachorowań na ten nowotwór. Na całym świecie w 2022 roku zdiagnozowano ponad 2 miliony 300 tys. nowych przypadków raka piersi u kobiet, co stanowiło 11,6% nowotworów złośliwych rozpoznanych u obu płci. W tym samym roku na świecie odnotowano ponad 665 tys. zgonów spowodowanych rakiem piersi, a nowotwór ten był 4. przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z bazy Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2021 r. odnotowano 21 246 rozpoznań przypisanych do kodu ICD-10 C50 (współczynnik zachorowalności standaryzowany względem populacji Europy 56,42). W tym samym roku nowotwór ten był przyczyną 6 469 zgonów (współczynnik umieralności standaryzowany względem populacji Europy 17,03) (KRN 2024).

Epidemiologia raka piersi różni się w zależności od jego statusu molekularnego. Szacuje się, że HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi jest najczęstszym spośród wszystkich podtypów tego nowotworu i stanowi do około 70% jego przypadków. W raku piersi HR-dodatnim nadaktywacja szlaku *PI3K/AKT/mTOR* występuje u nawet 50% pacjentów, głównie z powodu zmian w genie *PIK3CA*.

Chociaż w ostatnich dekadach dokonano postępów w zakresie terapii udostępnianych do

leczenia zaawansowanego raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego przeżywalność chorych w stadium IV po 4 latach wynosi jedynie 36%, a średni czas przeżycia wynosi 3 lata. Jeszcze gorszym rokowaniem charakteryzują się pacjenci z przerzutami do narządów trzewnych, którzy w porównaniu z chorymi bez przerzutów charakteryzują się przeżyciem całkowitym odpowiednio 18-24 miesięcy w porównaniu do około 40 miesięcy. Dodatkowo wskazuje się, że pacjenci ze zmianami w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN* mogą doświadczać szybkiej progresji choroby i gorszych wyników klinicznych np. skrócenia czasu od diagnozy do wystąpienia przerzutów czy skrócenia czasu przeżycia w porównaniu z pacjentami bez tych zmian. Wykazano również, że obecność wspomnianych zmian molekularnych może umożliwiać komórkom nowotworowym rozwinięcie oporności na terapię hormonalną (HT) oraz powodować mniejszą wrażliwość na chemioterapię (CHT).

Oceniana interwencja i wybór populacji docelowej

Kapiwasertyb to lek będący selektywny inhibitorem kinazy białkowej AKT, który działa poprzez hamowanie aktywności białka AKT, które odgrywa kluczową rolę w sygnalizacji komórkowej związanej z wzrostem i przeżywalnością komórek nowotworowych. Zastosowanie kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestranem umożliwia oddziaływanie na szlak PI3K/AKT/mTOR, jak i receptory estrogenowe.

17 czerwca 2024 r. Komisja Europejska zaaprobowwała stosowanie leku Truqap® w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatnim),

HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej.

Wnioskowany program lekowy zakłada finansowanie leczenia kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestranem jako terapii stosowanej w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z co najmniej jedną zmianą w genach: *PIK3CA* lub *AKT1* lub *PTEN* w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia, po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z lub bez inhibitorów CDK 4/6. Kryteria kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym programie muszą być spełnione łącznie i obejmują:

1. wiek 18 lat i powyżej;
2. potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:
 - a. rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)

lub

- b. miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
3. udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
 4. udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik -/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
 5. udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: *PIK3CA* lub *AKT1* lub *PTEN*;

6. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
7. stan przed-, około- lub pomenopauzalny u kobiet albo mężczyźni;
8. sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
9. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
10. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
11. nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;
12. nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);
13. w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

Wnioskowane kryteria refundacyjne stanowią uszczegółowienie kryteriów rejestracyjnych.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

W populacji chorych, u których stwierdza się mutację genu *PIK3CA* obecnie rekomendowane jest zastosowanie leczenia alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem. Skojarzenie to jest obecnie refundowane w warunkach polskich w populacji z mutacją *PIK3CA* w I lub II linii

leczenia, co pozycjonuje ten lek w schemacie leczenia w miejscu zbliżonym do wnioskowanych warunków refundacji dla leku Truqap®. Z uwagi na powyższe, kierując się faktem udostępnienia skojarzenia lekowego alpelisyb + fulwestrant w zbliżonej populacji refundacyjnej do wnioskowanej dla ocenianej interwencji należy uznać, że **skojarzenie alpelisyb z fulwestrantem stanowi właściwe główne komparatory w ocenianej populacji w przypadku chorych z mutacją genu *PIK3CA***. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, że wskazania refundacyjne dla skojarzenia alpelisyb + fulwestrant wynikają bezpośrednio z kryteriów włączenia do badania rejestracyjnego (*SOLAR-1*), tj. wymagana jest progresja lub nawrót w trakcie lub po zakończeniu leczenia inhibitorem aromatazy, a nie z przyznanego mu dopuszczenia do obrotu (tj. ogólnie po terapii hormonalnej). Z kolei wnioskowane warunki refundacji leku Truqap® w pełni odpowiadają kryteriom dopuszczenia do obrotu, czyli są szersze niż populacja badania rejestracyjnego (*CAPITello-291*, gdzie wymagano wcześniejszego leczenia inhibitorem aromatazy) – dopuszczenie od obrotu zakłada umożliwienie leczenia ogólnie po terapii hormonalnej. Z uwagi na powyższe, w przypadku chorych z mutacją genu *PIK3CA* rozszerzenie dla kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem obejmuje dalszą (III) linię leczenia, możliwość zastosowania po jakiegokolwiek hormonoterapii (nie tylko po IA) oraz możliwość zastosowania u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym (alpelisyb może być stosowany tylko u pacjentek w wieku pomenopauzalnym). Dalsze rozszerzenie wskazań w porównaniu do alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem obejmuje chorych z co najmniej jedną zmianą w genach *AKT1* lub *PTEN*.

W leczeniu uzupełniającym HT stosuje się objęte refundacją: tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy (IA) — anastrozol i

letrozol. U pacjentek przed menopauzą podaje się tamoksyfen, a chorych, u których w trakcie leczenia tamoksyfenem doszło do potwierdzonej biochemicznie menopauzy, można kontynuować HT z zastosowaniem IA. W okołooperyacyjnej HT u chorych po menopauzie stosuje się zarówno tamoksyfen, jak i IA. Wytyczne jednak podkreślają, że w porównaniu z tamoksyfenem stosowanie IA wiąże się z nieznacznie mniejszym ryzykiem nawrotu i zaleca się, aby u chorych z podwyższonym ryzykiem leki z tej grupy stanowiły przynajmniej część pooperacyjnej HT (PTOK 2020). Zatem biorąc pod uwagę wieloletni przebieg raka wczesnego, pacjentki kontynuujące kolejną hormonoterapię na etapie choroby zaawansowanej (a zwłaszcza w jej dalszych liniach choroby zaawansowanej) będą już przeleczone IA i kolejną opcją terapeutyczną wśród hormonoterapii będzie właśnie fulwestrant, jako podstawowy komparator. Wytyczne wskazują, że u chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej HT tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii można zastosować fulwestrant lub IA w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6, a u chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 lub tamoksyfen (PTOK 2020).

U chorych na rozlanego raka piersi z cechą HR+ najczęściej stosuje się HT, ewentualnie w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6. U kobiet przed menopauzą zaleca się podobną HT jak u chorych po menopauzie, przy czym w tej grupie konieczne jest uzyskanie skutecznego zahamowania czynności jajników. U chorych przed menopauzą kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna (analog GnRH) hamuje mitogenne działanie estrogenu oraz pozwala rozszerzyć zakres HT o leki stosowane u chorych po menopauzie; z tego powodu kastracja powinna być

integralną częścią postępowania u wszystkich chorych w tej grupie. Pozostałe leki stosowane w HT zaawansowanego raka piersi obejmują tamoksyfen, IA i fulwestrant, a w kolejnych liniach HT — octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (PTOK 2020). W I linii leczenia zaawansowanego raka piersi HR+/HER2—można zastosować tamoksyfen, a u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy — fulwestrant, IA oraz skojarzenie IA lub fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (PTOK 2020). Finansowaniem w dalszych liniach hormonoterapii mogą być objęte także inne substancje wskazywane przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania tj. octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny. Jednak ich zastosowanie ma miejsce w sekwencji leczenia po fulwestrancie, a skoro oceniana terapia wymaga możliwości leczenia fulwestrantem (kapiwasertyb jest dodany do tej hormonoterapii), nie stanowią one właściwego komparatora. W programie lekowym inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy są finansowane w pierwszej lub drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej; a inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej oraz (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w drugiej linii leczenia. Wytyczne wskazują, że znamienne wydłużenie PFS (i w części badań OS) w I i II linii HT umożliwia dodanie do IA lub fulwestrantu jednego z inhibitorów cyklinozależnych kinaz 4/6 (CDK4/6) — palbocyklibu, rybocyklibu czy abemacyklibu. Zatem chora rozpoczynające *de novo* leczenie choroby zaawansowanej w I linii otrzyma w optymalnej ścieżce terapeutycznej inhibitor CDK4/6 z hormonoterapią, a w kolejnej kapiwasertyb dodany do fulwestrantu. W III linii leczenia nie można już zastosować inhibitorów

CDK4/6, zatem jedyną opcją będzie hormonoterapia – fulwestrant.

Wytyczne wyraźnie wskazują, że u chorych na rozsiańego raka piersi z cechą HR+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięszo- wych (tzw. *visceral crisis*), na przykład *lymphangiosis carcinomatosa*, a w pierwszej kolejności zastosować należy leczenie oparte na HT (PTOK 2020). A skoro kapiwasertyb jest dodany do hormonoterapii, chemioterapia nie stanowi właściwego komparatora (ponadto obecność masywnych przerzutów do narządów trzew- nych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia stanowi kryterium wykluczające z pro- gramu lekowego).

Biorąc pod uwagę powyższe, w populacjach nie- objętych finansowaniem alpelisybu z fulwe- strantem (zmiana tylko w genach *AKT1* lub *PTEN*, wcześniejsza hormonoterapia nieobej- mująca IA, III linia leczenia, stan przed- lub oko- łomenopauzalny) jako komparatory należy wskazać, w zależności od wcześniej zastosowa- nej terapii – hormonoterapię (fulwestrant, le- trozol, anastrozol, eksemestan – w przypadku chorych przed menopauzą z kastracją chirur- giczną lub farmakologiczną – lub tamoksyfen) z lub bez skojarzenia z inhibitorami cyklinozależ- nych kinaz 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abema- cyklib). Przy czym uwzględniając sekwencyjność hormonoterapii i konieczność dołączenia ka- piwasertybu do fulwestrantu, jako główny kom- parator (reprezentatywny dla całej grupy le- ków) wśród hormonoterapii należy wskazać **fu- westrant**. Należy tu także podkreślić ograni- czone możliwości porównania z innymi hormo- noterapiami – przede wszystkim inhibitorami aromatazy – w badaniu *CAPItello-291* (jak i w in- nych z grupą kontrolną) kryterium włączenia

było uprzednie zastosowania inhibitorów aro- matazy (progresja w czasie leczenia na etapie choroby zaawansowanej lub w trakcie lub w okresie do 12 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego) – co uniemożliwia porówna- nie pośrednie z tą grupą leków (ponadto w ba- daniach dla IA w porównaniu pośrednim ko- nieczne byłoby wyróżnienie wyników dla pod- grupy z co najmniej jedną zmianą w genach: *PIK3CA* lub *AKT1* lub *PTEN*). Natomiast zgodnie z wytycznymi tamoksyfen będzie ewentualnie stosowany zazwyczaj jako pierwsza hormonote- rapia w sekwencji, zwłaszcza u osób przed me- nopauzą (należy tu pamiętać także o wskazaniu w wytycznych na IA jako na leczenie o wyższej skuteczności).

Natomiast w przypadku skojarzenia inhibitorów CDK4/6 z fulwestrantem lub IA, które to można wskazać jako komparator przede wszystkim w populacji nieobjętej obecnie finansowaniem al- pelisybu z fulwestrantem (czyli ze zmianą tylko w genach *AKT1* lub *PTEN*, bez zmiany w *PIK3CA*) należy uznać, że zgodnie z zapisami programu lekowego oraz wytycznymi są i będą stosowane w pierwszej kolejności, tj. w I ewentualnie II linii leczenia, przed terapią skojarzoną kapiwasertyb + fulwestrant, która to w pierwszej linii będzie stosowana w przypadku wcześniejszego zasto- sowania inhibitorów CDK4/6 w ramach terapii adjuwantowej (aktualnie finansowanej przez pacjentki) bądź w przypadku niemożności ich zastosowania. Ponadto dostępne dane również w tym przypadku ograniczają wiarygodną ocenę porównawczą. W badaniu *CAPItello-291*, w po- pulacji ze zmianami w genach na ścieżce sygna- łowej AKT, około 72% otrzymało wcześniej inhi- bitory CDK4/6 co dodatkowo potwierdza ugrun- towaną pozycję tej grupy leków w pierwszej linii leczenia. Dodatkowo chorych ze zmianami tylko w *AKT1* lub *PTEN* było łącznie tylko 70 (z czego przypuszczalnie tylko 13 nie było leczonych

uprzednio inhibitorami CDK4/6, nie przedstawiono także wyników szczegółowych w tej podgrupie), zatem brak jest możliwości wykorzystania tych danych do porównania pośredniego (w drugim badaniu z grupą kontrolną *FAKTION* nie wyróżniono wyników w podgrupach ze względu na te konkretne markery genetyczne). Ponadto w badaniach dla inhibitorów CDK4/6 musiałyby być dostępne dane dla podgrupy ze zmianami tylko w genach *AKT1* lub *PTEN*.

Podsumowując jako właściwy komparator w populacji ze zmianami w genie *PIK3CA* w zakresie kryteriów obecnego programu lekowego należy wskazać **alpelisyb z fulwestrantem**. W pozostałych populacjach nieobjętych finansowaniem dla alpelisybu z fulwestrantem (zmiana tylko w genach *AKT1* lub *PTEN*, wcześniejsza hormonoterapia nieobejmująca IA, III linia leczenia, stan przed- lub okołomenopauzalny) jako główny komparator należy wskazać **fulwestrant**, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, dostępność danych oraz fakt, że kapiwasertyb jest leczeniem dodanym do hormonoterapii fulwestrantem. Należy również ocenić możliwość wiarygodnego porównania z pełnym zakresem komparatorów, czyli hormonoterapią (letrozol, anastrozol, eksemestan, lub tamoksyfen) z lub bez skojarzenia z inhibitorami cyklinozależnych kinaz 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib).

Dodatkowo należy zauważyć, że w AWA dla leku Piqray ocenianego w zbliżonej do leku Truqap® populacji refundacyjnej ankietowany ekspert kliniczny wskazywał, że w polskiej praktyce klinicznej najczęściej stosowaną HT jest fulwestrant lub skojarzenie inhibitora CDK4/6 z fulwestrantem. Ostatecznie jednak Analitycy AOTMiT wskazali, że wybór fulwestrantu reprezentującego HT jako jedyne komparatora był prawidłowy (AWA *Pigray 2021*), pomimo, że w badaniu SOLAR-1 tylko około 5-6% chorych

otrzymało uprzednio inhibitory CDK4/6 i istniała szersza możliwość porównania pośredniego z tymi lekami.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek 18 lat i powyżej;
 - potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:

- rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)
 - lub
 - miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
- udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
- udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: *PIK3CA* lub *AKT1* lub *PTEN*;
- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- stan przed-, około- lub pomenopauzalny u kobiet albo mężczyźni;
- sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem (CAPI+FULV) stosowany zgodnie z aktualną ChPL w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia choroby zaawansowanej;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** –
 - komparator główny: **alpelisyb z fulwestrantem, fulwestrant**
 - komparatory dodatkowe: hormonoterapia (letrozol, anastrozol, eksemestan, lub tamoksyfen)
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do progresji choroby (TTP), czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TNT), jakość życia; bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** –
 - CAPI+FULV: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo;
 - porównanie pośrednie przez wspólny komparator – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające stworzenie sieci porównania, w formie pełnotekstowej oraz oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.

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

Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Truqap® w populacji docelowej określonej we wniosku.

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

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Truqap® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W

przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Truqap® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Truqap® jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Truqap® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na HR-dodatniego, HER-ujemnego raka piersi.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych

wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Truqap® (kapiwasertyb) stosowanego w skojarzeniu z fulwestran-tem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi hor-mono zależnym, HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej, w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

Rak piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego, który wykazuje duże zróżnicowanie molekularne, warunkujące jego przebieg i sposób postępowania leczniczego (Krzemieniecki 2023). W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rak piersi jest oznaczony kodem C.50 (szczegółowe informacje dotyczące podko-dów rozpoznania raka piersi wg klasyfikacji ICD-10 oraz kody przyporządkowane temu nowotworowi wg klasyfikacji ICD-11 przedstawiono w załączniku 11.1).

2.1 Etiologia i patofizjologia

W przypadku około 75% chorych na raka piersi nie występują żadne znane czynniki zachorowania. Czyn-niki większego ryzyka zachorowania zostały podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 1. Czynniki większego ryzyka zachorowania (Krzemieniecki 2023, PTOK 2020).

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestran-tem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormono zależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Czynnik ryzyka
choroby proliferacyjne – zmiany rozrostowe typu hiperplazji zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi, a rozrost wewnątrzprzewodowy z atypią uważa się za stan przedrakowy;
wcześniejszy rak piersi – lub inne choroby rozrostowe piersi np. atypowa hiperplazja, przedinwazyjny rak zrazikowy piersi itd.;
dieta – zwiększone spożycie tłuszczów zwierzęcych oraz alkoholu, działanie ochronne prawdopodobnie wykazuje spożycie ubogotłuszczowych produktów mlecznych oraz pokarmów bogatych w wapń i witaminę D3;
promieniowanie jonizujące – ekspozycja na promieniowanie jonizujące, szczególnie np. radioterapia klatki piersiowej przed 30 r.ż.

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

Tabela 2. Czynniki zwiększające ryzyko raka piersi u kobiet (ACS 2015).

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

Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi może zostać oszacowane za pomocą różnych metod, między innymi np. skali Gaila, która uwzględnia wiek pojawienia się pierwszej miesiączki, liczbę wcześniejszych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek pacjenci. Ocena punktacji w powyższej skali umożliwia kwalifikację chorych z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi do działań profilaktycznych (PTOK 2020).

Istnieje kilka znanych czynników ryzyka genetycznych i środowiskowych, które mogą wpływać na rozwój raka piersi, a jednym z nich są zmiany w obrębie szlaku sygnałowego PI3K/AKT/mTOR. Szlak ten wpływa na hormony, czynniki wzrostu i składniki odżywcze, kontrolując szereg procesów, takich jak metabolizm, ruchliwość, wzrost i proliferacja komórek nowotworowych (Coleman 2021, Paplomata 2014). Mutacja w genie *PIK3CA* jest uznawana za negatywny czynnik prognostyczny w raku piersi. Obecność mutacji pogarsza rokowanie chorych, zwłaszcza w przypadku rozsianego nowotworu.

2.2 Obraz kliniczny i rozpoznanie

Początkowy obraz raka piersi nierzadko jest bezobjawowy, a rozpoznanie schorzenia jest stawiane na podstawie badań obrazowych i histopatologicznych. W takim stadium nowotworu leczenie jest wysoce skuteczne, jednak rzadko wdrażane ze względu na niemy obraz kliniczny. Wraz z zaawansowaniem choroby pojawiają się objawy: wyczuwalny palpacyjnie guz piersi, zmiana kształtu, wielkości lub sprężystości sutka, wciągnięcie skóry lub brodawki, zmiany skórne na brodawce lub wokół niej, wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty), zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”), poszerzenie żył skóry sutka, owrzodzenie skóry sutka, powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym. Nierzadko diagnostykę w kierunku raka piersi rozpoczyna się od stwierdzenia zmiany w mammografii wykonanej w ramach badań przesiewowych. Rozpoznanie potwierdza się badaniem cytologicznym lub histologicznym materiału pobranego drogą biopsji: aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej (Krzemieniecki 2023).

Wśród badań pomocniczych mających na celu określenie stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej wykonuje się badania laboratoryjne i obrazowe opisane dokładniej poniżej. Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM przedstawionej w tabeli poniżej (Krzemieniecki 2023).

Tabela 3. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (rewizja 8. TNM z 2017 r.) (Krzemieniecki 2023).

Anatomiczny stopień zaawansowania [^]	TNM	Opis
0 (<i>in situ</i>)	Tis, N0, M0	Cecha T: T0 – nie stwierdza się guza pierwotnego Tis – rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>): rak przewodowy (DCIS, z ang. <i>ductal carcinoma in situ</i>), choroba Pageta bez towarzyszącego ogniska raka naciekającego lub <i>in situ</i> w gruczole piersiowym
I (stadium miejscowe)	IA T1, N0, M0	T1 – guz ≤ 2 cm (T1mi ≤ 1 mm, T1a > 1 mm i ≤ 5 mm, T1b > 5 mm i ≤ 10 mm, T1c > 10 mm i ≤ 20 mm)
	IB T0, N1mi, M0 T1, N1mi, M0	T2 – guz < 2 cm i ≤ 5 cm T3 – guz > 5 cm
II (stadium regionalne wczesne)	IIA T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0	T4 – guz każdej wielkości naciekający ścianę klatki piersiowej lub skórę (tj. owrzodzenie skóry lub makroskopowe guzki w skórze*, zmiany te mogą występować w każdym innym stopniu zaawansowania T1-3)
	IIB T2, N1, M0 T3, N0, M0	T4a – naciekanie ściany klatki piersiowej (naciekanie mięśni piersiowych nie oznacza naciekania ściany klatki piersiowej)
		T4b – naciekanie skóry (bez obrazu raka zapalnego)
		T4c – łącznie obecność cech charakteryzujących T4a i T4b
III (stadium regionalne późne)	IIIA T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0	T4d – obraz raka zapalnego
	IIIB T4, N0-2, M0	Cecha N:
	IIIC T1-4, N3, M0	N0 – nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych (przy wycięciu ≥ 10 węzłów chłonnych)
		N1 – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły ruchome (N1mi – mikroprzerzut [średnia 0,2-2mm])
		N2 – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły nieruchome w stosunku do siebie lub otoczenia (N2a) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli węzły pachowe niezajęte) (N2b)
IV (stadium uogólnione)		N3 – obecne przerzuty w węzłach III piętra pachy (podobojczykowe) (N3a) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli są zajęte pachowe II i III piętra) (N3b) lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza (N3c)
		Cecha M:
		M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych w badaniach obrazowych lub w badaniu fizykalnym; cM0(i+) – obecność komórek raka lub depozytów komórek raka nie większych niż 0,2 mm stwierdzonych w badaniu mikroskopowym lub za pomocą metod molekularnych, np. w krwi krążącej lub w szpiku przy jednoczesnej nieobecności klinicznych lub radiologicznych objawów przerzutów
		M1 – stwierdza się przerzuty odległe

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

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

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

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

Badanie pomocnicze	Charakterystyka
mammografia	podstawowe badanie służące do rozpoznania raka piersi, główne cechy zmiany, które powinny nasunąć podejrzenie raka piersi to: nieostro odgraniczone zagęszczenia tkanek miękkich, tworzące najczęściej tzw. guzki spikularne (nieregularny środek i liczna wypustki), które u blisko 90% świadczą o raku inwazyjnym oraz mikrozwapnienia, obecne w około 60% przypadków raka piersi, o złośliwym charakterze zmiany świadczą mikrozwapnienia linearne lub grudkowe, natomiast zwapnienia w obrębie skóry i naczyń lub duże, dobrze odgraniczone zwapnienia pierścieniowate, plamiste, okrągłe lub owalne nie sugerują rozpoznania raka piersi (<i>Krzemieniecki 2023</i>); badanie MMG (z ang. <i>mammography</i>) jest wykonywane w dwóch podstawowych projekcjach (skośnej i górno-dolnej) (<i>PTOK 2020</i>); przesiewowe wykonywanie mammografii jest zalecane przez większość towarzystw naukowych na świecie, rekomendacje te różnią się jednak w zakresie wieku, w którym powinno się rozpocząć i kończyć badania kontrolne, a także częstotliwości ich wykonywania. W warunkach polskich realizowany jest program profilaktyki onkologicznej skierowany do pacjentów w wieku 50-69 lat, którym przysługuje bezpłatne badanie mammograficzne piersi co dwa lata (lub co rok jeśli występują czynniki ryzyka rozwoju raka piersi) (<i>MZ 2018</i>);
USG	badanie stanowiące uzupełnienie mammografii. Ultrasonografia umożliwia diagnostykę różnicową torbieli i włókniakogruczolaków, przydatne do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (szczególnie u młodych kobiet), u których ocena mammografii jest utrudniona (<i>Krzemieniecki 2023</i>);
MRI	badanie obrazowe o największej czułości (około 95%), stosowane standardowo u kobiet z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (tj. chorych z mutacją genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>), a również o pacjentów z podejrzeniem raka piersi, które w przeszłości były poddane operacji plastycznej piersi (np. implantacja protezy). Rola MRI stopniowo się zwiększa, szczególnie ze względu na szczegółowe obrazowanie rozległości naciekania nowotworu w przypadku pacjentów, u których wcześniejsze badania (mammografia, USG) są rozbieżne. Ponadto, MRI znajduje zastosowanie w różnicowaniu wznowy miejscowej i nietypowych zmian popromiennych (<i>Krzemieniecki 2023</i>);
badanie patomorfologiczne	klasyfikacja histologiczna raka piersi obejmuje dwa typy: • rak przedinwazyjny – stanowiący około 20% przypadków, przewodowy (DCIS) i zrazikowy (LCIS); • rak inwazyjny (naciekający) – dotyczący około 80% chorych: inwazyjny bliżej nieokreślony (NOS, z ang. <i>not otherwise specified</i>), zrazikowy, rdzeniasty, śluzotwórczy, cewkowy, inne rzadkie typy. Lepszym rokowaniem cechują się raki: rdzeniasty, śluzotwórczy i cewkowy. Rak zrazikowy charakteryzuje się trudnościami diagnostycznymi, ponieważ bardzo rzadko towarzyszą mu mikrozwapnienia (<i>Krzemieniecki 2023</i>);
badania molekularne	mają na celu określenie podtypu raka: luminalny A, luminalny B, HER2+ nieluminalny oraz potrójnie ujemny. Powyższy podział jest podstawą nowoczesnych, zindywidualizowanych technologii leczenia systemowego (<i>Krzemieniecki 2023</i>);
badania laboratoryjne	możliwe oznaczenie markerów raka piersi jak np. CA 15.3 lub CEA, jednak powyższe badania nie są zaleca w rutynowej praktyce klinicznej (<i>Krzemieniecki 2023</i>).

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

Ostateczne rozpoznanie raka piersi jest stawiane na podstawie badania histopatologicznego i jest warunkiem bezwzględny rozpoczęcia leczenia. Materiał do badania uzyskuje się drogą biopsji pod kontrolą mammografii, rezonansu magnetycznego lub USG, przed podjęciem leczenia pierwotnego. Najczęściej tkankę pobiera się poprzez biopsję gruboigłową, chociaż w niektórych przypadkach możliwe jest przeprowadzenie biopsji cienkoigłowej. W uzyskanym materiale oznacza się stan receptorów ER i PgR oraz ekspresję HER2 i Ki67, co może wskazywać na przebieg choroby i rokowanie. Wg klasyfikacji WHO dotyczącej zmian rozrostowych piersi wyróżnia się:

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

W tabeli poniżej przedstawiono uproszczoną klasyfikację WHO nowotworów piersi.

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

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
Łagodne zmiany proliferacyjne	Gruczolistość stwardniająca
	Gruczolistość apokrynowa
	Blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca
	Gruczolak cewkowy
	Gruczolak przewodowy

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
Wewnątrzprzewodowe zmiany proliferacyjne	Zwykła hiperplazja przewodowa Zmiany walcowatokomórkowe (w tym płaska atypia nabłonkowa) Atypowa hiperplazja przewodowa
Zmiany prekursorowe	Rak przewodowy <i>in situ</i> (DCIS) Neoplazja zrazikowa (rak zrazikowy <i>in situ</i> , atypowa hiperplazja zrazikowa) Rak zrazikowy <i>in situ</i> (LCIS)
Zmiany brodawkowe	Brodawczak wewnątrzprzewodowy: — z atypową hiperplazją — z rakiem przewodowym <i>in situ</i> — z rakiem zrazikowym <i>in situ</i> Wewnątrzprzewodowy rak brodawkowy Lity rak brodawkowy <i>in situ</i>
Naciekający rak piersi	Rak mikroinwazyjny Rak naciekający bez specjalnego typu – najczęstsza postać (70-80% raków naciekających) Rak naciekający zrazikowy – 10% Rak cewkowy Rak sitowaty Rak śluzowy Rak metaplastyczny Rak rdzeniasty (medularny)
Nowotwory mezenchymalne	Guzkowe zapalenie powięzi Naczyniak Mięsak naczyniowy
Nowotwory włóknistonabłonkowe	Gruczołakowłókniak Guz liściasty (łagodny, graniczny, złośliwy)

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

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

Cecha	Wynik	Ostateczna ocena stopnia złośliwości obejmująca zsumowanie niniejszych wyników
Formowanie cewek i gruczołów	> 75%	1
	10 – 75 %	2
	< 10%	3
	małe, regularne, jednorodne	1
		stopień 1 (<i>grade 1</i>) – 3 – 5 pkt stopień 2 (<i>grade 2</i>) – 6 – 7 pkt stopień 3 (<i>grade 3</i>) – 8 – 9 pkt

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Cecha		Wynik	Ostateczna ocena stopnia złożliwości obejmująca zsumowanie niniejszych wyników
Pleomorfizm jądrowy (stopień atypii jądrowej)	umiarkowanie powiększone i niejednorodne	2	
	wyraźnie pleomorficzne	3	
Liczba figur podziału komórek raka	zależy od wielkości pola widzenia mikroskopu	1 – 3	

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

Estrogen i progesteron to hormony steroidowe, które obok innych funkcji w organizmie, pełnią kluczową rolę w prawidłowym rozwoju gruczołu piersiowego. Rozwój ten jest możliwy dzięki interakcji receptora hormonu z odpowiednim ligandem (estrogenem lub progesteronem). Kompleks ligand-receptor uruchamia szlak sygnałowy, prowadzący do podziału komórek. W przypadku procesu nowotworowego dochodzi do nadmiernej ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, co prowadzi do niekontrolowanego podziału komórek i powstawania guzów. **W kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn ER lub PgR w $\geq 1\%$ komórek raka jest traktowany jako dodatni (w dalszej części rozdziału raki te będą nazywane HR+ bądź HR-dodatnie lub hormonowrażliwe).** Raki bez ekspresji ER i PgR klasyfikuje się jako niepodatne na hormonoterapię (HT), natomiast ich ekspresja wiąże się z wrażliwością na HT, mniejszą wrażliwością na chemioterapię (CHT) i lepszym rokowaniem (PTOK 2020). Ze względu na to, że ekspresja PR zależy od ER, w przypadku hormonowrażliwego raka piersi nadmierna ekspresja zwykle dotyczy obu receptorów, ER i PgR, a rzadziej tylko jednego z nich, ER lub PgR. Kwestia nadekspresji jedynie PgR wciąż pozostaje kontrowersyjna, jednak warto zauważyć, że dotyczy to niewielkiego odsetka pacjentów z rakiem piersi (Bae 2015, Shen 2015).

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

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

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

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

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

Algorytm decyzji diagnostycznych, po wykonaniu badań ISH				
ISH- sonda pojedyncza				
Średnia liczba kopii genu HER2 w komórce raka inwazyjnego		Dodatkowe badanie IHC	Wynik oceny	
< 4,0		-	UJEMNY	
≥ 4,0 i < 6,0		0 lub 1+	UJEMNY	
		2+	Należy wykonać ISH sondą podwójną	
		3+	DODATNI	
> 6,0		-	DODATNI	
ISH- sonda podwójna				
HER2/CEP17	Liczba kopii genu HER2	IHC z tego samego materiału	Ocena IHC łącznie z ISH	Wynik oceny
≥ 2	≥ 4,0	-	-	DODATNI
	< 4,0	3+	-	DODATNI
		2+	inny wynik ISH	DODATNI
				UJEMNY
				HER2/CEP17 ≥ 2, kopii HER2 < 4
	0 lub 1+	-	UJEMNY	
< 2	≥ 6,0	3+	-	DODATNI
		2+	inny wynik ISH	DODATNI
				UJEMNY
		HER2/CEP17 < 2, kopii HER2 ≥ 6	DODATNI	
		0 lub 1+	-	UJEMNY + komentarz ²
	≥ 4,0 i < 6,0	3+	-	DODATNI
		2+	inny wynik ISH	DODATNI
UJEMNY				
	HER2/CEP17 < 2, kopii HER2 ≥ 4,0 i < 6,0	UJEMNY + komentarz ³		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Algorytm decyzji diagnostycznych, po wykonaniu badań ISH

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

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

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

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

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

Oprócz opisanych powyżej podtypów raka piersi pacjenci mogą być również klasyfikowani na podstawie obecności specyficznych markerów molekularnych, takich jak zmiany genetyczne (np. mutacje, amplifikacje lub translokacje). W przypadku raka piersi zmiany te najczęściej dotyczą szlaku sygnałowego PI3K/AKT/mTOR, który odgrywa kluczową rolę w regulacji przeżycia i proliferacji komórek. Do najważniejszych białek w tym szlaku należą kinaza 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K), aktywująca kinazę AKT, która z kolei reguluje dalsze etapy szlaku odpowiedzialne m.in. za przeżycie komórki, jej wzrost, rozwój, cykl komórkowy oraz proces apoptozy (programowanej śmierci komórki). Nieprawidłowe działanie tego szlaku może prowadzić do progresji nowotworu, tworzenia przerzutów oraz oporności na leczenie. Jedną z najczęściej występujących mutacji genetycznych u pacjentów z rakiem piersi jest mutacja w genie *PIK3CA*, prowadząca do nadmiernej aktywacji szlaku PI3K/AKT/mTOR (Coleman 2021, Paplomata 2014). Deregulacja wewnątrzkomórkowej kaskady sygnałowej PI3K-AKT-mTOR uważana jest za jeden z kluczowych mechanizmów determinujących oporność na leczenie hormonalne, gdyż szlak ten przekazując sygnały od aktywowanych receptorów błonowych do jądra komórkowego może na różnych poziomach wchodzić w interakcje z receptorami estrogenowymi w jądrze komórek lub związanymi z błoną komórkową. Zwiększona aktywność szlaku PI3K-AKT-mTOR może zatem prowadzić do uruchomienia ER-zależnych mechanizmów nowotworowych, nawet w przypadku skutecznej farmakologicznej blokady ER (Troxell 2012).

Docelową populację wnioskowanego programu lekowego stanowią chorzy na hormonowrażliwego, HER-2 ujemnego raka piersi, z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*.

2.3 Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia choroby, typu i stopnia zaawansowania oraz szybkiego wdrożenia skutecznego leczenia. Do najważniejszych czynników mających znaczenie rokownicze zalicza się: wielkość guza, typ histologiczny raka i stopień jego złośliwości, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych oraz liczba węzłów zajętych przerzutami, stan ER i PR,

naciekanie okolicy naczyń chłonnych i żylnych, stan HER2, wskaźnik proliferacji Ki67 oraz podtyp biologiczny (PTOK 2020).

Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. Nowotwór może rosnąć szybko lub rozwijać się miejscowo i powoli, jednak w obu przypadkach doprowadza do destrukcji gruczołu, owrzodzeń i martwicy. Odsetek 5-letnich przeżyć jest różny w zależności od stopnia zaawansowania: w I stopniu wynosi aż 95%, a w stopniu IV < 5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce oszacowano na 74% (Krzemieński 2023). Rokowanie u mężczyzn chorych na raka piersi jest podobne jak u kobiet (KRN 2024).

Chociaż w ostatnich dekadach dokonano postępów w zakresie terapii udostępnianych do leczenia zaawansowanego raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego przeżywalność chorych w stadium IV po 4 latach wynosi jedynie 36%, a średni czas przeżycia (OS) wynosi 3 lata (Howlander 2018). Jeszcze gorszym rokowaniem charakteryzują się pacjenci z przerzutami do narządów trzewnych, którzy w porównaniu z chorymi przerzutów charakteryzują się przeżyciem całkowitym odpowiednio 18-24 miesięcy w porównaniu do około 40 miesięcy (Cardoso 2020).

W raku piersi HR-dodatnim nadaktywacja szlaku PI3K/AKT/mTOR występuje u nawet 50% pacjentów, głównie z powodu zmian w genie *PIK3CA* (Martorana 2021, Stemke-Hale 2008, Vasan 2019) a pacjenci z tymi zmianami mogą doświadczać szybkiej progresji choroby i gorszych wyników klinicznych (Mollon 2020, Mosele 2020). Zmiany w genie *PIK3CA* są związane ze skróceniem czasu od diagnozy do wystąpienia przerzutów w porównaniu z pacjentami bez tych zmian (Mosele 2020), a także z zwiększoną liczbą przerzutów do płuc (Gerratana 2021). Dodatkowo u chorych na raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego ze zmianami w genach *PIK3CA* i *PTEN* stwierdzono gorsze wyniki PFS i OS w porównaniu z pacjentów bez tych zmian (Mollon 2020). Zmiany w obrębie szlaku sygnalizacyjnego PI3K/AKT/mTOR wpływają również na wyniki leczenia chorych. Przykładowo ich obecność może umożliwiać komórkom nowotworowym rozwinięcie oporności na terapię hormonalną (Huppert 2023, Paplomata 2014). W badaniach wykazano również, że pacjenci z obecną mutacją genu *PIK3CA* w porównaniu z pacjentami bez mutacji byli istotnie statystycznie mniej wrażliwi na stosowane leczenie z użyciem chemioterapii (Cho 2016).

2.4 Epidemiologia

Na raka piersi chorują prawie wyłącznie kobiety, rak piersi u mężczyzn stanowi około 1% ogółu zachorowań na ten nowotwór (PTOK 2020). Na całym świecie w 2022 roku zdiagnozowano ponad 2 miliony 300 tys. nowych przypadków raka piersi u kobiet, co stanowiło 11,6% nowotworów złośliwych rozpoznanych

u obu płci. W tym samym roku na świecie odnotowano ponad 665 tys. zgonów spowodowanych rakiem piersi; nowotwór ten był 4. przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego. Chorobowość 5-letnia szacowana jest na 7,8 milionów osób z rozpoznaniem raka piersi na świecie (GLOBOCAN 2022).

Polskie dane epidemiologiczne dotyczące nowotworu złośliwego piersi (ICD-10 C50) pochodzą z bazy Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Zgodnie z nimi w 2021 r. odnotowano 21 246 rozpoznań przypisanych do kodu ICD-10 C50 (współczynnik zachorowalności standaryzowany względem populacji Europy 56,42). W tym samym roku nowotwór ten był przyczyną 6 469 zgonów (współczynnik umieralności standaryzowany względem populacji Europy 17,03) (KRN 2024).

Tabela 10. Zachorowania na nowotwory złośliwe piersi (ICD-10: C50) w latach 2015-2021 – dane KRN (KRN 2024).

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

Tabela 11. Zgony na nowotwory złośliwe piersi (ICD-10: C50) w latach 2015-2021 – dane KRN (KRN 2024).

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

Epidemiologia raka piersi różni się w zależności od jego statusu molekularnego. Szacuje się, że HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi jest najczęstszym spośród wszystkich podtypów tego nowotworu i stanowi do około 70% jego przypadków. Rak ER-dodatni, PgR-ujemny występuje w około 7-13% przypadków raka piersi, rak ER-ujemny, PgR-dodatni w około 1-4% przypadków raka piersi, natomiast rak ER-dodatni, PgR-dodatni w około 60–66% przypadków raka piersi (Bae 2015, Shen 2015).

W raku piersi HR-dodatnim nadaktywacja szlaku PI3K/AKT/mTOR występuje u nawet 50% pacjentów, głównie z powodu zmian w genie *PIK3CA* (Martorana 2021, Stemke-Hale 2008, Vasan 2019). Częstość występowania specyficznych zmian w szlaku PI3K/AKT/mTOR w raku piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym podsumowano w tabeli poniżej.

Gen (białko)	Częstość występowania w raku piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym	Źródło
<i>IGF1R i INSR (IGF-1R i InsR)</i>	41-48%	<i>Fu 2011, Law 2008</i>
<i>PIK3CA (p110α/PI3K)</i>	28-47%	<i>Baselga 2009, Campbel 2004, Ellis 2010, Gonzalez-Angulo 2011, Hennessy 2009, Millis 2016, Peixoto 2023, Pérez-Tenorio 2007, Samuels 2004, Stemke-Hale 2008</i>
<i>PTEN</i>	29-44%	<i>Gonzalez-Angulo 2011, Millis 2016, Pérez-Tenorio 2007, Saal 2007, Shoman 2005</i>
<i>INPP4B</i>	10-33%	<i>Fedele 2010, Gewinner 2009</i>
<i>PDK1</i>	22%	<i>Maurer 2009</i>
<i>FGFR1</i>	8,6-11,6%	<i>Elbauomy Elsheikh 2007, Turner 2010</i>
<i>ErbB2 (HER2)</i>	10%	<i>Arpino 2004, De Laurentiis 2005, Ellis 2006,</i>
<i>AKT1</i>	2,6-3,8%	<i>Carpten 2007, Hennessy 2009, Loi 2010, Millis 2016, Stemke-Hale 2008, 81 82</i>

2.5 Wpływ choroby na jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne

Przejście do zaawansowanego stadium raka piersi ma znaczący wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL). Chorzy na przerzutowego raka piersi mogą doświadczać wyniszczających objawów, takich jak ból, zmęczenie, nudności, utrata apetytu, lęk i depresja, które mogą wpływać na ich zdolność do pracy i wykonywania codziennych czynności (*Hamer 2017, Mustatǎ 2024*). Istnieje również znaczące obciążenie dla opiekunów pacjentów z rozpoznaniem tego nowotworu, u których stwierdzono występowanie lęku i depresji (*Goren 2014*).

Pogorszenie sprawności fizycznej u osoby chorej na raka piersi, brak możliwości kontynuowania dotychczasowych aktywności lub podejmowania nowych, silne emocje związane z diagnozą i leczeniem, a także obniżona jakość życia sprawiają, że choroba ta stanowi duże obciążenie dla rodziny i bliskich. Znacząco ogranicza lub zmusza chorego do całkowitego wycofania się z życia społecznego i zawodowego, co również wpływa na zmianę sytuacji ekonomicznej. W ocenie społecznych i ekonomicznych konsekwencji rozpatrywanego problemu zdrowotnego należy mieć na uwadze, że nowotwory piersi należą (razem z nowotworami szyjki macicy i jajnika) do najczęstszych pod względem zachorowalności i umieralności chorób nowotworowych stwierdzanych u kobiet młodych, tj. w wieku 22-44 lat. Ocenia się, że straty gospodarcze zachorowań i zgonów wśród osób młodych są względnie wysokie, m.in. z uwagi na straty

związane z niewytworzoną produkcją, która mogłaby być zrealizowana w sytuacji ograniczenia skali choroby (Nojszewska 2016).

Istotnym aspektem są wydatki ponoszone przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) dotyczące finansowania świadczeń wynikających z absencji chorobowej, rent z tytułu niezdolności do pracy, rent socjalnych, rehabilitacji leczniczej i świadczeń rehabilitacyjnych. Wydatki ZUS z tytułu leczenia nowotworu piersi, szyjki macicy i jajnika wynosiły w 2010 roku 248,3 mln zł i wzrosły do 311,7 mln zł w roku 2014, co stanowiło 0,96-16% wydatków na wszystkie jednostki chorobowe. Kluczowe znaczenie dla ogólnych kosztów miały wydatki na świadczenia dla pacjentów chorujących na raka piersi, które wzrosły od 207,6 mln zł w 2010 roku do 234,3 mln zł w roku 2014. Według raportów opublikowanych przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych wzrosła również liczba wydawanych zaświadczeń lekarskich dla pacjentów z nowotworem piersi (ogółem): w 2012 roku było to 38 144, a w 2016 roku 46 479, co oznacza wzrost o blisko 22%. Wraz ze wzrostem liczby wydawanych zwolnień lekarskich rośnie również łączna liczba dni absencji, która w 2012 roku wyniosła 942 255 dni, natomiast w 2016 roku było to 1 099 652 dni (wzrost o blisko 17%) (Nojszewska 2016). W 2023 roku liczba dni absencji chorobowej z powodu raka piersi (C50) została oszacowana na łącznie 1 392 tysięcy, na podstawie danych z blisko 74 tysięcy wydanych zaświadczeń lekarskich (ZUS 2024).

Łączne wydatki na raka piersi z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich i pośrednich w latach 2017-2019 przedstawiono w opracowaniu *Seweryn 2022*. Wydatki te wyniosły odpowiednio 305 mln €, 333 mln € i 345 mln € odpowiednio w latach 2017, 2018 i 2019. Z kosztów bezpośrednich najwięcej wydatkowano na program lekowy (blisko 50% całkowitych kosztów bezpośrednich). W przypadku pozostałych parametrów koszty rosły z roku na rok, z czego najdroższe były zabiegi chirurgiczne (15%), radioterapia (12%) oraz program badań przesiewowych (10%). Koszty socjalne z tytułu raka piersi zostały oszacowane na około 120 364 tysięcy € w 2019 r., a w porównaniu do 2017 r. nastąpił wzrost utraty produktywności o 26% (Seweryn 2022).

2.6 Leczenie

2.6.1 Ogólne zasady leczenia raka piersi

Leczenie operacyjne

Leczenie operacyjne raka piersi zazwyczaj składa się z dwóch etapów: operacji w obrębie piersi (mastektomia lub leczenie oszczędzające pierś) oraz operacji w obrębie dołu pachowego (limfadenektomia

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

pachowa lub biopsja węzła chłonnego wartowniczego). Obie części leczenia są dobierane niezależnie, w zależności od zaawansowania choroby i innych czynników. Standardowym postępowaniem u pacjentów bez klinicznych oznak przerzutów do węzłów chłonnych pachowych jest biopsja węzła wartowniczego (SNB, z ang. *sentinel node biopsy*). Jeśli nie stwierdzi się przerzutów, można zaniechać wycięcia węzłów chłonnych pachowych. W niektórych przypadkach można odstąpić od uzupełniającej limfadenektomii pachowej, nawet jeśli w węźle wartowniczym stwierdzono przerzuty. W przypadku obecności klinicznie widocznych przerzutów w dole pachowym, standardowym postępowaniem jest limfadenektomia pachowa (Krzemieniecki 2023).

Wczesne rozpoznanie raka piersi pozwala nie tylko na zwiększenie wyleczalności, ale także na wykonanie mniej okaleczającej operacji, co wiąże się z mniejszą częstością powikłań miejscowych i lepszym efektem estetycznym. Leczenie oszczędzające pierś (BCT, z ang. *breast conserving treatment*) polega na wycięciu guza nowotworowego w granicach tkanek zdrowych oraz biopsji węzła chłonnego wartowniczego lub usunięciu węzłów chłonnych pachowych. Wszystkie operacje BCT muszą być uzupełnione pooperacyjną radioterapią piersi. BCT można rozważać w stadiach zaawansowania 0, I i II, zwykle pod warunkiem, że największy wymiar guza w obrazie mammograficznym nie przekracza 3-5 cm (istotny jest stosunek wymiarów guza do rozmiaru piersi). Inne warunki to możliwość wycięcia guza z odpowiednio szerokim marginesem zdrowych tkanek, przewidywany dobry efekt estetyczny oraz brak przeciwwskazań (np. rak wielośrodkowy, rozległa wznowa raka po wcześniejszym leczeniu oszczędzającym, wcześniejsze napromienianie piersi). Poszerzenie zakresu wycięcia jest konieczne, jeśli w brzegach preparatu znajdują się ogniska raka przewodowego przedinwazyjnego lub raka naciekającego. Obecnie dopuszcza się BCT u pacjentek, które pierwotnie nie kwalifikowały się do takiego leczenia z powodu rozmiaru guza, ale po zastosowaniu leczenia systemowego uzyskano jego zmniejszenie (Krzemieniecki 2023).

Najczęściej wykonywaną operacją amputacyjną piersi jest zmodyfikowana mastektomia radykalna (sposobem Maddena), polegająca na amputacji piersi wraz z węzłami chłonnymi dołu pachowego, bez usuwania mięśnia piersiowego większego i mniejszego. Przeciwwskazaniem jest naciekanie przez nowotwór powięzi mięśnia piersiowego większego. Innym często wykonywanym zabiegiem jest mastektomia prosta (tj. usunięcie samego gruczołu bez węzłów chłonnych dołu pachowego), którą zwykle łączy się z jednoczesną biopsją węzła chłonnego wartowniczego. W Polsce powszechnie wykonuje się również operacje polegające na resekcji całego gruczołu piersiowego z jednoczesnym odtworzeniem kształtu piersi (mastektomia z oszczędzeniem skóry [SSM, z ang. *skin-sparing mastectomy*] lub z oszczędzeniem skóry i brodawki sutkowej [NSM, z ang. *nipple-sparing mastectomy*]) za pomocą ekspandera lub implantu;

łączy się je z odpowiednią operacją w obrębie dołu pachowego. Często składową rekonstrukcji jest tzw. symetryzacja (powiększenie lub pomniejszenie zdrowej piersi, aby uzyskać symetrię obu piersi) (*Krzemieniecki 2023*).

W przypadku bardzo dużych guzów i szerokiego naciekania mięśnia piersiowego większego, po wcześniejszym leczeniu systemowym (chemioterapia lub hormonoterapia oraz – w przypadku raka HER2-dodatniego – leki anty-HER2), można wykonać radykalną mastektomię sposobem Maddena lub Halsteda (usunięcie całego sutka z mięśniami piersiowymi i węzłami chłonnymi) (*Krzemieniecki 2023*).

Operacje radykalne wykonuje się: u pacjentów w I i II stopniu zaawansowania – w pierwszym etapie leczenia, a u pacjentów w III stopniu zaawansowania – po skutecznym leczeniu systemowym. Niemniej jednak rozwój leczenia przedoperacyjnego spowodował częstsze stosowanie go przed operacją także u pacjentów w mniej zaawansowanym stadium (np. stopień II) (*Krzemieniecki 2023*).

Operacje paliatywne wykonywane są w wybranych przypadkach uogólnionego raka piersi (np. wznowa w ścianie klatki piersiowej lub ucisk rdzenia kręgowego) przy przewidywanym co najmniej kilkumiesięcznym czasie przeżycia. Stosuje się ortopedyczne zaopatrzenie w przypadku złamań patologicznych kości lub w celu zapobiegania takim złamaniom. U pacjentów z krwawiącymi, cuchnącymi owrzodzeniami stosuje się tzw. mastektomię toaletową (mastektomia prosta). Można także rozważyć doszczętne wycięcie ogniska pierwotnego u pacjentów z nielicznymi przerzutami w kościach i dobrą odpowiedzią na chemioterapię, co jest postępowaniem niestandardowym. Nie zaleca się leczenia chirurgicznego u pacjentów z pierwotnym uogólnieniem choroby bez uprzedniego leczenia systemowego i oceny odpowiedzi na takie leczenie (*Krzemieniecki 2023*).

Radioterapia

Radioterapię stosuje się pooperacyjnie (uzupełniająco) w miejscowo zaawansowanych stadiach nowotworu, gdy nie ma pewności co do doszczętności resekcji, oraz we wczesnej fazie choroby po BCT. Wskazaniami do radioterapii uzupełniającej są: przerzuty w ≥ 4 węzłach chłonnych, średnica usuniętego guza > 5 cm lub obecność komórek nowotworowych w linii cięcia (*Krzemieniecki 2023*).

Napromienianie można rozważyć przy mniejszej liczbie zajętych węzłów chłonnych w grupie młodszych pacjentów oraz przy współistnieniu innych niekorzystnych czynników. Rezygnację z radioterapii można rozważyć po operacji oszczędzającej piersi u starszych pacjentów oraz w przypadku wysokozróżnicowanego raka przewodowego. W przypadku przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub w kościach

(efekt przeciwbólowy) oraz zespołów uciskowych spowodowanych przez zmiany nowotworowe stosuje się radioterapię paliatywną (Krzemieniecki 2023).

Leczenie systemowe

Uzupełniające leczenie systemowe stosowane jest prawie u wszystkich pacjentów w celu zniszczenia mikroprzerzutów. Coraz częściej stosuje się leczenie przedoperacyjne (w celu zwiększenia odsetka pacjentów kwalifikujących się do BCT). **Chemioterapia** ogrywa obecnie mniejszą rolę z powodu wprowadzenia leczenia hormonalnego. Wskazaniem do chemioterapii uzupełniającej są głównie raki „trójujemne”. Chemioterapię stosuje się również rutynowo w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem (leki anty-HER2) u pacjentów z nadekspresją receptora HER2 na komórkach nowotworowych lub amplifikacją genu *HER2*. Wskazania do chemioterapii zależą od współistnienia czynników zwiększonego ryzyka nawrotu (wysoki stopień złośliwości histologicznej [G3], wysoka aktywność proliferacyjna [Ki67], mniejsza ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych, przerzuty w ≥ 4 węzłach chłonnych, naciekanie okołoguzowych naczyń okołoguzowych naczyń chłonnych i/lub krwionośnych). W leczeniu przedoperacyjnym (terapia neoadjuwantowa) stosuje się schematy wielolekowe (4–6 cykli co 3 tygodnie), obejmujące doksorubicynę z cyklofosfamidem, a następnie paklitaksel lub docetaksel oraz leczenie anty-HER2 u pacjentów HER2-dodatnich. Przedoperacyjne leczenie systemowe jest standardem postępowania w miejscowo zaawansowanych przypadkach raka piersi. Chemioterapia może być stosowana u pacjentów z rakiem we wczesnym stadium choroby, w celu zmniejszenia guza przed operacją (Krzemieniecki 2023).

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

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

- steroidowe/niesteroidowe inhibitory aromatazy (AI) (eksemestan, letrozol i anastrozol), które działają poprzez blokowanie konwersji androgenów do estrogenów, co obniża poziom krążącego estradiolu (E2) i w konsekwencji zmniejsza aktywację ER;

- selektywne modulatory receptorów estrogenowych (SERM, z ang. *selective estrogen receptor modulator*) (np. tamoksyfen) i selektywnych antagonistów receptorów estrogenowych (SERD, z ang. *selective estrogen receptor degrader*) (np. fulwestrant). SERMy konkurują z estrogenem o wiązanie z ER i wykazują mieszane zdolności agonistyczno/antagonistyczne w sposób zależny od tkanki. Z kolei SERDy tworzą niestabilny kompleks białkowy, który indukuje degradację białka ER przez proteasom (EPAR TRUQAP® 2024).

Z tego względu **leczenie hormonalne** stanowi podstawę leczenia uzupełniającego u chorych z potwierdzoną ekspresją receptorów estrogenowych lub progestagenowych w komórkach raka, przy czym hormonoterapia uzupełniająca nie powinna być stosowana jednocześnie z chemioterapią. Metody hormonoterapii raka piersi obejmują zastosowanie tamoksyfenu z supresją lub bez supresji czynności jajników za pomocą analogów gonadoliberyny (GnRH – leuprorelina, goserelina) u kobiet przed menopauzą oraz stosowanie inhibitora aromatazy w monoterapii lub w sekwencji z tamoksyfenem albo samego tamoksyfenu u kobiet po menopauzie. U chorych na hormonozależnego raka piersi z potwierdzeniem dodatniego stanu HER2 należy kojarzyć hormonoterapię uzupełniającą z trastuzumabem. Chorzy na raka piersi HER2-dodatniego powinni otrzymywać w ramach uzupełniającego postępowania okołooperacyjnego leki anti-HER2 w skojarzeniu z chemioterapią lub hormonoterapią w zależności od stanu receptorów hormonalnych. Okołooperacyjne leczenie anti-HER2 powinno być prowadzone przez 12 mies. (łącznie przed operacją i po niej) (Krzemieniecki 2023).

W przypadku raka piersi „trójujemnego” (ER-ujemnego, PgR-ujemnego, HER2-ujemnego), gdzie potwierdzoną wartość ma immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią i u chorych z mutacją genów *BRCA* gdzie preferowane jest zastosowanie inhibitorów PARP (Krzemieniecki 2023).

Leczenie systemowe chorych na raka piersi w stadium uogólnionym obejmuje podawanie: trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku raka HER2-dodatniego lub stosowanie hormonoterapii przy obecności wskazań do takiego leczenia tj.: obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych, wolna dynamika choroby, długi czas wolny od nawrotu choroby, przerzuty w tkankach miękkich i kośćcu oraz powoli postępujące zmiany w narządach mięszzowych, przeciwwskazania do chemioterapii, starszy wiek. W ramach hormonoterapii uogólnionego raka piersi stosuje się tamoksyfen, fulwestrant (inny antagonist receptoru estrogenowego), inhibitory aromatazy, ablację jajników metodą chirurgiczną lub farmakologiczną oraz progestageny. U chorych z „ujemnym” stanem HER2 w przypadku progresji choroby w trakcie terapii inhibitorem aromatazy można zastosować ewerolimus (inhibitor

szlaku mTOR) w skojarzeniu z eksemestanem (lek hormonalny) lub z jednym z inhibitorów kinaz cyklinozależnych (Krzemieniecki 2023).

Skuteczność hormonoterapii można zwiększyć poprzez jej skojarzenie z inhibitorami systemu naprawy uszkodzeń DNA w komórkach nowotworu (inhibitory polimerazy poliADP-rybozy [PARP] – olaparyb, rucaparyb i niraparyb), szczególnie u chorych z patogennymi mutacjami *BRCA*. U chorych na zaawansowanego raka „trójujemnego” uzasadnione jest stosowanie chemioterapii w skojarzeniu z immunoterapią lub sacytuzumabu gowitekanu (koniugat przeciwciała monoklonalnego i leku cytotoksycznego) (Krzemieniecki 2023).

Należy jednak podkreślić, że z czasem komórki nowotworowe mogą stać się odporne na terapię hormonalną, nabywając zmiany w genach umożliwiające oporność na HT, takie jak zmiany w szlaku sygnałowym PI3K/AKT/mTOR (Huppert 2023). Ponieważ aktywacja szlaku PI3K/AKT/mTOR jest nasiloną w raku piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym hamowanie tego szlaku sygnałowego może pomóc przezwyciężyć oporność na HT (Miller 2011, Paplomata 2014), a stosowanie antagonisty ER w połączeniu z hamowaniem PI3K/AKT/mTOR może być korzystną strategią leczenia (Bosch 2015, Toska 2017).

Pierwszym lekiem ukierunkowanym molekularnie możliwym do zastosowania w przypadku raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego wyłącznie u pacjentów z obecną mutacją genu *PIK3CA* był zarejestrowany w Europie w lipcu 2020 r. alpelisyb (Piqray®), który należy stosować w skojarzeniu z fulwestrantem (ChPL Piqray 2024). Pełniejsze oddziaływanie na szlak sygnałowy PI3K/AKT/mTOR zapewnia zastosowanie kapiwasertybu (Truqap®) stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem u chorych na raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego z mutacją genu *PIK3CA* lub *AKT1* lub *PTEN* (ChPL Truqap 2024).

2.6.2 Wytyczne kliniczne

W dniu 23.10.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w języku angielskim w latach 2020-2024, przez wiodące towarzystwa/organizacje europejskiej i północnoamerykańskie.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- *Ministra Zdrowia w sprawie kluczowych zaleceń w zakresie opieki onkologicznej dotyczących organizacji i postępowania klinicznego w raku piersi (MZ 06/09/2024);*

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

- *Polskie Towarzystwo Onkologii Praktycznej (PTOK) z 2020 r. (PTOK 2020);*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2024 r. (NCCN 5.2024);*
- *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) z 2024 r. (AGO 2024, AGO 2024a);*
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2024 r. (ASCO 2024, ASCO 2024a);*
- *wytyczne opracowane podczas Advanced Breast Cancer (ABC) International Consensus Conference z 2024 r. (ABC 2024);*
- *European Society for Medical Oncology z 2023 r. [ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines] (ESMO 2023);*
- *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) i Spanish Collaborative Group for the Study, Treatment and Other Experimental Strategies in Solid Tumors (SOLTI) z 2022 r. (SEOM-GEICAM-SOLTI 2023);*

Wytyczne PTOK, ESMO, ASCO, AGO oraz konsensus ekspertów ABC wskazują, iż leczeniem w pierwszej kolejności stosowanym u chorych na raka o typie HR-dodatnim, HER2-ujemnym powinna być hormonoterapia. Nie należy stosować chemioterapii i hormonoterapii jednocześnie, a chemioterapia powinna być zastosowana w przypadku szybkiej progresji nowotworu i masywnego zajęcia narządów miękkich (z ang. *visceral crisis*).

Polskie wytyczne PTOK dotyczące leczenia chorych w IV stopniu zaawansowania wskazują jako opcję leczenia II linii fulwestrant [siła zalecenia: I, B], inhibitory aromatazy [siła zalecenia: II, B] oraz skojarzenie inhibitorów aromatazy/fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 [siła zalecenia: I, A]. U chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia inhibitorami aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zaś zastosować fulwestrant + inhibitor CDK4/6 [siła zalecenia: I, B], tamoksyfen [siła zalecenia: III, C], eksemestan + ewerolimus [siła zalecenia: I, B].

Zalecenia opracowane przez ekspertów ASCO wskazują, że w przypadku braku mutacji docelowych należy zastosować fulwestrant lub fulwestrant + ewerolimus – u chorych, u których nie stosowano uprzednio HT, stosowano wyłącznie tamoksyfen lub przy braku wcześniejszej terapii inhibitorem aromatazy (anastrozol, eksemestan, letrozol) lub fulwestrant + ewerolimus lub CHT u chorych z nawrotem w trakcie lub w bezpośrednio po terapii inhibitorem aromatazy.

Wytyczne niemieckiego AGO wskazują, że w ramach drugiej linii leczenia można zastosować hormonoterapię, o ile nie wykrywa się mutacji/rearanżacji. W takim przypadku rekomenduje się leczenie skojarzeniem inhibitor CDK4/6 + HT [stopień rekomendacji: A], ewerolimus + eksemestan [stopień

rekomendacji: A], ewerolimus + tamoksyfen/fulwestrant [stopień rekomendacji: A], ewerolimus + letrozol [stopień rekomendacji: B] inhibitor CDK/6 [stopień rekomendacji: B] lub inhibitor aromatazy lub fulwestrant w monoterapii [stopień rekomendacji: B].

Konsensus ekspertów opracowany podczas *Advanced Breast Cancer (ABC) International Consensus Conference* wskazał, że inhibitor CD4/6 może zostać skojarzony z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem (tamoksyfen nie może być skojarzony z rybocyklibem, jednak może być skojarzony z abemacyklibem lub palbocyklibem) [siła zalecenia: I/A]. Inna opcja leczenia obejmuje skojarzenie tamoksyfen + ewerolimus [siła zalecenia: II/B].

Europejskie wytyczne ESMO wskazują, że w leczeniu chorych na przerzutowego raka piersi ER-dodatniego, HER2-ujemnego w przypadku chorych bez zagrażającej niewydolności narządowej i z długim PFS w trakcie HT opcję leczenia stanowi skojarzenie ewerolimus + eksemestan [siła zalecenia: I, B] lub tamoksyfen + ewerolimus lub fulwestrant + ewerolimus [siła zalecenia: II, B]. W przypadku chorych z zagrażającą niewydolnością narządową lub krótkim PFS w trakcie HT można zastosować terapie rekomendowane dla dalszych linii leczenia: CTH [siła zalecenia: I, A] lub sacytuzumab gowitekan [wyłącznie pacjenci HER2-0, siła zalecenia: I, A] lub trastuzumab derukstekan [wyłącznie pacjenci HER2-low, siła zalecenia: I, B].

Wytyczne hiszpańskich towarzystw SEOM, GEICAM i SOLTI wskazują, że w leczeniu pacjentów z progresją w trakcie leczenia inhibitorami aromatazy lub w ciągu pierwszego roku po zakończeniu leczenia adjuwantowego HT zaleca się leczenie z zastosowaniem inhibitorów CDK4/6 i fulwestrantu [siła zalecenia: I, A], a skojarzenie ewerolimusu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jest również opcją dla leczenia drugiej linii [siła zalecenia: I, B].

Wszystkie odnalezione wytyczne wyróżniają odrębne zalecenia dla podgrup chorych, u których wyróżnia się zmiany genetyczne, dla których dostępne jest leczenie celowane:

- U chorych z mutacją genu *PIK3CA* lub *AKT1* lub rearanżacją genu *PTEN* rekomenduje się zastosowanie skojarzenia kapiwasertyb + fulwestrant [NCCN – kategoria rekomendacji: 1; konsensus ABC – siła zalecenia 1/B; AGO – siła rekomendacji B; ASCO]. Ponadto wyłącznie u chorych z mutacją genu *PIK3CA* zaleca się stosowanie skojarzenia alpelisyb + fulwestrant (PTOK – siła zalecenia: I, B; ESMO – siła zalecenia: I, B; NCCN – kategoria rekomendacji: 1; I/A; konsensus ABC – siła zalecenia: I/B; SEOM/GEICAM/ SOLTI – siła zalecenia: I, B; AGO – siła rekomendacji B; ASCO];

- U chorych z mutacją genu *ESR1* rekomenduje się stosowanie elacestrantu [ESMO – siła zalecenia I, A; NCCN – kategoria rekomendacji: 1; konsensus ABC – siła zalecenia: I/C; AGO – siła rekomendacji B; ASCO];
- W przypadku mutacji genu *BRCA1* lub *BRCA2* rekomenduje się zastosowanie inhibitorów PARP, olaparybu lub talazoparybu [ESMO – rekomendacja dotyczy również pacjentów z mutacją *PALB2*, siła zalecenia: I,A; NCCN – rekomendacja bez względu na status HR i HER2, kategoria rekomendacji 1; ASCO – rekomendacja wyłącznie dla chorych HR-dodatnich; AGO – siła rekomendacji A dla zastosowania obu leków w leczeniu mutacji germinalnych *BRCA1/2* u chorych HER2-ujemnych i siła rekomendacji B dla zastosowania olaparybu w leczeniu mutacji somatycznych *BRCA1/2* i mutacji germinalnych *PALB2*].

Zgodnie z zaleceniami PTOK, w kolejnych liniach leczenia chorych w IV stopniu zaawansowania stosuje się niesteroidowe lub steroidowe inhibitory aromatazy, tamoksyfen, fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny [siła zalecenia: II, B].

Wytyczne ESMO wskazują, że dalszych liniach leczenia można zastosować CTH [siła zalecenia: I, A] lub sacytuzumab gowitekan [wyłącznie pacjenci HER2-0, siła zalecenia: I, A] lub trastuzumab derukstekan [wyłącznie pacjenci HER2-*low*, siła zalecenia: I, B].

Według konsensusu ekspertów ABC w dalszych liniach leczenia można zastosować: sacytuzumab gowitekan – u pacjentów leczonych co najmniej 1 linią HT, taksanem i inhibitorem CDK4/6 w dowolnym schemacie i co najmniej dwoma, ale nie więcej niż czterema liniami CHT dla zaawansowanej choroby [siła zalecenia: I/B] lub trastuzumab derukstekan – u chorych na HER2-*low* zaawansowanego raka piersi, leczonych 1-2 liniami chemioterapii w stadium przerzutowym i chorobą ER-dodatnią, uznawaną za oporną na terapię hormonalną [siła zalecenia: I/A].

Zgodnie z wytycznymi ASCO w III i dalszej leczenia zastosowane mogą być: CHT lub dalsze leczenie hormonalne (w przypadku, gdy brak jest mutacji docelowych lub terapia celowana była już uprzednio zastosowana), elacestrant lub CHT (gdy wykryto mutację *ESR1*), skojarzenie kapiwasertyb + fulwestrant lub alpelisyb + fulwestrant lub CHT (jeśli wykryto mutację *PIK3CA*) lub skojarzenie kapiwasertyb + fulwestrant lub CHT (gdy stwierdzono mutację *AKT1* lub *PTEN*).

Terapie rekomendowane w leczeniu II i dalszych linii u chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego/przerzutowego raka piersi podsumowano w tabeli poniżej. W nawiasach kwadratowych zamieszczono stosowaną w dokumentach klasyfikację dowodów naukowych/rekomendacji, natomiast

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormono zależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

szczegóły dotyczące metodologii tych klasyfikacji, konfliktu interesów i źródeł finansowania publikacji zamieszczono w rozdziale 11.1 w załączniku.

Tabela 12. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
------------------------------	----------------------------

- Nie zaleca się stosowania wielogenowych testów predykcyjnych [II, B];

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

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

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



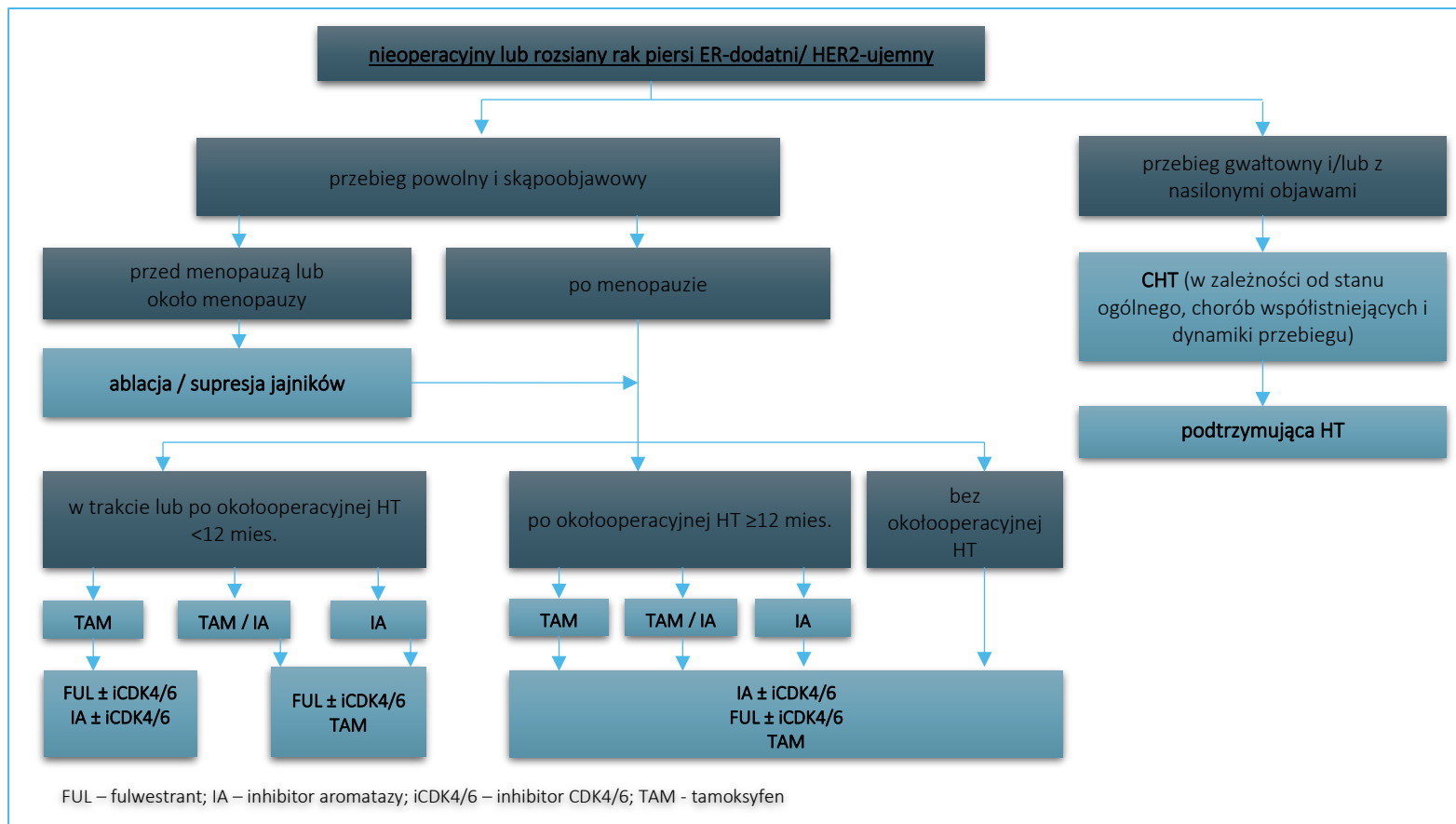
Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Organizacja,
rok (źródło)

Rekomendowane postępowanie

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



Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024 r. (NCCN 5.2024)	Wytyczne dotyczące terapii systemowej ER- i/lub PgR-dodatniego raka piersi nawrotowego nieoperacyjnego (miejscowo lub regionalnie) lub przerzutowego (w stadium IV M1) u kobiet po menopauzie lub przed menopauzą poddanych ablacji jajników lub supresji:
	• Terapia pierwszej linii-opcje terapeutyczne preferowane: inhibitor aromatazy + inhibitor CDK4/6 – inhibitor aromatazy + rybocyklib [1]; inhibitor aromatazy + abemacyklib [2A]; inhibitor aromatazy + palbocyklib [2A]; fulwestrant + inhibitor CDK4/6 – fulwestrant + rybocyklib [1]; fulwestrant + abemacyklib [1]; fulwestrant + palbocyklib [2A] • Terapia drugiej i kolejnych linii- opcje terapeutyczne preferowane: fulwestrant + inhibitor CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib), jeśli wcześniej nie stosowano inhibitora CDK4/6 [1]; w przypadku pacjentów z mutacjami aktywującymi <i>PIK3CA</i> lub <i>AKT1</i> lub z zaburzeniami <i>PTEN</i>, należy odnieść się do konkretnych opcji terapii celowanej (opisane poniżej); ewerolimus + HT (eksemestan, fulwestrant, tamoksyfen) [2A]; • Inne zalecane schematy możliwe do zastosowania w pierwszej i kolejnych liniach leczenia: fulwestrant [2A]; fulwestrant + niesteroidowy inhibitor aromatazy (anastrozol, letrozol) [1]; anastrozol [2A]; letrozol 2A]; tamoksyfen [2A]; eksemestan [2A]; • Schematy użyteczne w określonych sytuacjach klinicznych możliwe do zastosowania w pierwszej i kolejnych liniach leczenia: octan megestrolu [2A]; estradiol, [2A]; abemacyklib [2A]; opcje terapii celowanej (opisane poniżej).
	Wytyczne dotyczące terapii systemowej ER- i/lub PgR-dodatniego raka piersi nawrotowego nieoperacyjnego (miejscowo lub regionalnie) lub przerzutowego (w stadium IV M1) i zajęcia narządów mięszkowych lub opornością na leczenie hormonalne:
	• Pierwsza linia leczenia: brak mutacji BRCA1/2: CHT systemowa [2A]; obecność mutacji BRCA1/2: inhibitor PARP (olaparyb, talazoparyb) [1, opcja preferowana]; • Druga linia leczenia: HER2-dodatni (IHC 1+ lub 2+/ISH ujemny): trastuzumab derukstekan [1, opcja preferowana]; • Niekwalifikujący się do leczenia trastuzumabem derukstekanu: sacytuzumab gowitekan [1, opcja preferowana] lub CHT systemowa [2A]; • Trzecia linia i dalej: bez względu na podtyp/biomarkerów: CHT systemowa [2A]; biomarker dodatni (np. MSH-H, NTRK, RET, TMB-H): terapie celowane [2A];
	Wytyczne dotyczące leczenia raka piersi nawrotowego nieoperacyjnego (miejscowo lub regionalnie) lub przerzutowego HR-dodatniego lub HR-ujemnego oraz HER2-ujemnego:
	• chemioterapia systemowa: - o opcje terapeutyczne preferowane: antracykliny – dokсорubicyna [2A], dokсорubicyna liposomalna [2A]; taksany – paklitaksel [2A]; antymetabolity – kapecytabina [2A], gemcytabina [2A]; inhibitory mikrotubul – winorelbina [2A], erybulina [2A]; - o inne rekomendowane opcje terapeutyczne: cyklofosfamid [2A], docetaksel [2A], nab-paklitaksel [2A], epirubicyna [2A], iksabepilon [2A]; - o użyteczne w określonych sytuacjach klinicznych: dokсорubicyna + cyklofosfamid [2A], epirubicyna + cyklofosfamid [2A], cyklofosfamid + metotreksat + fluorouracyl [2A], docetaksel + kapecytabina [2A], gemcytabina + paklitaksel [2A], gemcytabina + karboplatyna [2A], karboplatyna + paklitaksel/ nab-paklitaksel [2A] • terapię celowaną: - o opcje terapeutyczne preferowane: kapiwasertyb + fulwestrant w przypadku pacjentów HR-dodatnich, HER-2 ujemnych z mutacją aktywującą genu lub AKT1 lub rearanżacją genu PTEN [1], alpelisyb + fulwestrant w przypadku pacjentów HR-dodatnich, HER-2 ujemnych z mutacją aktywującą genu PIK3CA [1], olaparyb lub talazoparyb w przypadku pacjentów z mutacją germinálną genu BRCA1 lub BRCA2 bez względu na status HR i HER2 [1], - o inne rekomendowane opcje terapeutyczne: elacestrant w przypadku pacjentów HR-dodatnich, HER-2 ujemnych z mutacją genu ESR1 [2A]; - o użyteczne w określonych sytuacjach klinicznych: larotrektyrib lub entrektyrib lub repotrectyrib w przypadku pacjentów z fuzją genu NTRK bez względu na status HR i HER2 [2A], pembrolizumab lub dostarlimab w przypadku pacjentów z MSI-H/dMMR bez względu na status HR i HER2 [2A], pembrolizumab w

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	przypadku pacjentów z TMB-H (≥ 10 mut/Mb) bez względu na status HR i HER2 [2A], selperkatynib w przypadku pacjentów z fuzją genu <i>RET</i> bez względu na status HR i HER2 [2A]; Wytyczne dotyczące leczenia raka piersi przerzutowego HR-dodatniego lub HR-ujemnego oraz HER2-ujemnego: • użyteczne w określonych sytuacjach klinicznych: niraparyb ± fulwestrant lub niraparyb ± trastuzumab/fulwestrant w przypadku pacjentów HER-2 ujemnych bez względu na status ER (w przypadku pacjentów ER-dodatnich i HER2-ujemnych wymagane jest wcześniejsze leczenie inhibitorem CDK4/6) [2B], olaparyb w przypadku pacjentów z mutacjami somatycznymi genu <i>BRCA1/2</i> bez względu na status HR i HER2 [2B], olaparyb w przypadku pacjentów z mutacjami germinacyjnymi genu <i>PALB2</i> bez względu na status HR i HER2 [2B];
American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2024 (ASCO 2024)	Wytyczne dotyczą zalecanych schematów leczenia w przerzutowym raku piersi. Poniżej przedstawiono zalecenia leczenia w I linii. Pominięto zalecenia dla raka piersi HER-dodatniego: • Terapia pierwszej linii Rak piersi HR-dodatni: • Ocena statusu menopauzalnego jest kluczowa; pacjentom przed menopauzą należy zapewnić supresję lub ablację jajników. Pacjentom, których guzy wykazują jakiegokolwiek poziom receptorów hormonalnych (HR), należy zaproponować terapię hormonalną. W warunkach podstawowych, jeśli nie są dostępne testy immunohistochemiczne, klinicyści mogą założyć dodatniość HR i w większości przypadków zaproponować tamoksyfen. • Dla pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi (MBC), gdy niesteroidowe inhibitory aromatazy (AI) i inhibitory CDK 4/6 nie są dostępne, należy zastosować samą terapię hormonalną. W przypadku choroby zagrażającej życiu klinicyści mogą zastosować chemioterapię w monoterapii; operacja może być zastosowana w przypadkach wymagających „mastektomii ratunkowych” i dla lokalnej kontroli. • Pacjentom z HR-dodatnim, HER2-ujemnym MBC, które są przed menopauzą, należy zaproponować supresję lub ablację jajników oraz HT. • Pacjentom z HR-dodatnim, HER2-ujemnym MBC, którym zaproponowano chemioterapię, należy przepisać chemioterapię w monoterapii, zamiast chemioterapii skojarzonej, choć schematy skojarzone mogą być oferowane w przypadku choroby o bardzo nasilonych objawach lub zagrażającej życiu. • Pacjentom z HR-dodatnim MBC, u których nastąpiła progresja choroby podczas stosowania leku endokrynnego i które są po menopauzie, można zaproponować leczenie jednym z następujących sposobów: terapia endokrynną z terapią celowaną lub bez niej lub chemioterapia w monoterapii. • Pacjentom z HR-dodatnim MBC, które są przed menopauzą i nie miały wcześniej terapii hormonalnej, można zaproponować leczenie jednym z następujących sposobów: tamoksyfen, lub ablacja jajników lub supresja jajników w monoterapii, lub sekwencyjna terapia hormonalna, lub niesteroidowe inhibitory aromatazy z ablacją jajników lub supresją jajników oraz inhibitory CDK4/6 lub tamoksyfen, lub ablacja jajników lub supresja jajników z terapią hormonalną w warunkach ograniczonych lub wyłącznie tamoksyfen w warunkach podstawowych. Poniżej przedstawiono zalecane leczenie w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Pominięto zalecenia dotyczące raka piersi HER2-dodatniego. Rak HR-dodatni – zalecenia ogólne

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	• Zalecenia zależą od wcześniejszego leczenia: po wcześniejszej terapii hormonalnej klinicyści mogą zaproponować terapię hormonalną drugiej linii z terapią celowaną lub bez niej (np. inhibitorem CDK4/6 lub ewerolimusem). Lekarze mogą także zaproponować terapię hormonalną drugiego rzutu, jeśli jest dostępna, a w przeciwnym razie mogą zaproponować chemioterapię. Rak HR-dodatni, mutacje <i>BRCA1/2</i> – zalecenia ogólne • U chorych na HR-dodatniego przerzutowego raka piersi z mutacjami <i>BRCA1/2</i>, którzy nie odnoszą korzyści z terapii hormonalnej, można zamiast chemioterapii zaproponować inhibitory PARP. Jeśli inhibitory PARP nie są dostępne można zastosować chemioterapię. Rak HR-dodatni, HER-ujemny – zalecenia szczegółowe. Zalecenia określone jako „podstawowe” zakładają, że ani chemioterapia, ani terapia celowana, ani testy molekularne nie są dostępne. • <u>Populacja: chorzy nie odnoszący już korzyści z terapii hormonalnej:</u> - o wariant podstawowy: leczenie paliatywne (mogące obejmować RT i leczenie objawowe) i najlepsza opieka wspomagająca; - o wariant możliwy do zastosowania w ograniczanej populacji: CHT jednoskładnikowa, schematy skojarzone mogą być oferowane w przypadku objawowej lub natychmiast zagrażającej życiu choroby; - o wariant zaawansowany: CHT jednoskładnikowa, schematy skojarzone mogą być oferowane w przypadku objawowej lub natychmiast zagrażającej życiu choroby • <u>Populacja: postmenopauzalny przerzutowy rak piersi z progresją w czasie leczenia I linii z niesteroidowymi inhibitorami aromatazy, przed lub po leczeniu fulwestranem:</u> - o wariant podstawowy: tamoksyfen, jeśli nie był wcześniej stosowany; - o wariant możliwy do zastosowania w ograniczanej populacji: tamoksyfen lub CHT jednoskładnikowa, schematy skojarzone mogą być oferowane w przypadku objawowej lub natychmiast zagrażającej życiu choroby (wymagane jest szczegółowe monitorowanie i zarządzanie wspólnymi toksycznościami); - o wariant zaawansowany: eksemestan i ewerolimus; • <u>Populacja: postmenopauzalne kobiety i mężczyźni, mutacja <i>PIK3CA</i>, przerzutowy rak piersi po wcześniejszej terapii hormonalnej, w tym inhibitorem aromatazy, z lub bez inhibitora CDK4/6:</u> - o wariant podstawowy: tamoksyfen lub CHT jednoskładnikowa, schematy skojarzone mogą być oferowane w przypadku objawowej lub natychmiast zagrażającej życiu choroby (wymagane jest szczegółowe monitorowanie i zarządzanie wspólnymi toksycznościami); - o wariant możliwy do zastosowania w ograniczanej populacji: apelisyb w skojarzeniu z HT i fulwestranem (wymagane jest szczegółowe monitorowanie i zarządzanie wspólnymi toksycznościami); - o wariant zaawansowany: apelisyb w skojarzeniu w skojarzeniu z HT i fulwestranem (wymagane jest szczegółowe monitorowanie i zarządzanie wspólnymi toksycznościami); • <u>Populacja: postmenopauzalne kobiety, bez mutacji <i>PIK3CA</i>, przerzutowy rak piersi po wcześniejszej terapii hormonalnej, w tym inhibitorem aromatazy, z lub bez inhibitora CDK4/6:</u> - o wariant podstawowy: tamoksyfen lub CHT jednoskładnikowa, schematy skojarzone mogą być oferowane w przypadku objawowej lub natychmiast zagrażającej życiu choroby; - o wariant możliwy do zastosowania w ograniczanej populacji: terapia hormonalna, inhibitor aromatazy lub fulwestrant + ewerolimus; - o wariant zaawansowany: terapia hormonalna, inhibitor aromatazy lub fulwestrant + ewerolimus;

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	• <u>Populacja: nawrót na terapii hormonalnej z lub bez terapii celowanej z natychmiast zagrażającą życiu chorobą lub u tych, u których występuje szybki nawrót przerzutów po terapii adjuwantowej:</u> - o wariant podstawowy: terapia hormonalna; - o wariant możliwy do zastosowania w ograniczanej populacji: leczenie paliatywne (mogące obejmować RT i leczenie objawowe) i najlepsza opieka wspomagająca; - o wariant zaawansowany: terapia hormonalna lub bez terapii celowanej lub CHT jednoskładnikowa; • <u>Populacja: z germinálną mutacją <i>BRCA1/2</i>, nie odnoszący już korzyści z terapii hormonalnej:</u> - o wariant podstawowy: leczenie paliatywne (mogące obejmować RT i leczenie objawowe) i najlepsza opieka wspomagająca; - o wariant możliwy do zastosowania w ograniczanej populacji: CHT jednoskładnikowa, schematy skojarzone mogą być oferowane w przypadku objawowej lub natychmiast zagrażającej życiu choroby, szczególnie karboplatyna jako pierwsza opcja; - o wariant zaawansowany: inhibitory PARP;

Częściowa, szybka (*rapid*) aktualizacja wytycznych dotyczących schematów leczenia systemowego i HT w przerzutowym raku piersi HR-dodatnim, HER-ujemnym

- Panel ekspertów zaleca różne linie HT, często w skojarzeniu z terapiami celowanymi, z wyborem opartym na wcześniejszych terapiach oraz rutynowych testach na obecność mutacji aktywujących w genach *ESR1*, *PIK3CA* lub *AKT1* lub inaktywację genu *PTEN*. Eksperci zalecają włączenie inhibitora CDK4/6 do terapii hormonalnej w pierwszej linii. Terapie drugiej i trzeciej linii odzwierciedlają opcje celowane oparte na genomice nowotworu. **Skojarzenie HT z inhibitorem szlaku AKT *kapiwasertybem*** jest odpowiednie dla chorych z mutacjami genów *PIK3CA* lub *AKT1* lub inaktywacją genu *PTEN*, podczas gdy **HT w skojarzeniu z inhibitorem kinazy PI3 *alpelisybem*** jest opcją dla nowotworów z mutacjami *PIK3CA*, ale nie mutacjami *AKT1*. Inne opcje obejmują **HT z inhibitorem mTOR *ewerolimusem***, niezależnie od genomiki nowotworu (patrz tabela niżej). **Monoterapia *elacestranem*** jest opcją dla nowotworów z mutacją *ESR1* [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna];

American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2024 (ASCO 2024a)

Tabela 13. Schematy leczenia systemowego i HT w przerzutowym raku piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym wg zaleceń ASCO (ASCO 2024a).

Linia leczenia	Oznaczone zmiany genetyczne	Wcześniejsza HT ^a	
		Brak, wyłącznie tamoksyfen lub brak wcześniejszej terapii inhibitorem aromatazy (anastrozol, eksemestan, letrozol)	Nawrót w trakcie lub w bezpośrednio po terapii inhibitorem aromatazy
I linia leczenia		inhibitor aromatazy + inhibitor CDK4/6	fulwestrant + inhibitor CDK4/6
Oznaczenie zmian genetycznych ^b			
II linia leczenia	brak mutacji docelowych	fulwestrant lub fulwestrant + ewerolimus	fulwestrant + ewerolimus lub CHT
	mutacja <i>ESR1</i>	elacestrant lub fulwestrant + ewerolimus	elacestrant

Truqap® (*kapiwasertyb*) z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie		
III i dalsze linie leczenia ^c	mutacja <i>PIK3CA</i>	kapiwasertyb + fulwestrant, alpelisyb + fulwestrant ^d lub fulwestrant	kapiwasertyb + fulwestrant, alpelisyb + fulwestrant ^d
	mutacja <i>AKT1</i> lub inaktywacja <i>PTEN</i>	kapiwasertyb + fulwestrant lub fulwe- strant	kapiwasertyb + fulwestrant
	brak mutacji docelowych lub terapia celo- wana już zastosowana	CHT lub dalsze leczenie hormonalne	CHT lub dalsze leczenie hormonalne
	mutacja <i>ESR1</i>	elacestrant ^e lub CHT	elacestrant ^e lub CHT
	mutacja <i>PIK3CA</i>	kapiwasertyb + fulwestrant ^e lub alpelisyb + fulwestrant ^{d,e} lub CHT	kapiwasertyb + fulwestrant ^e lub alpelisyb + fulwestrant ^{d,e} lub CHT
	mutacja <i>AKT1</i> lub inaktywacja <i>PTEN</i>	kapiwasertyb + fulwestrant ^e lub CHT	kapiwasertyb + fulwestrant ^e lub CHT
a- wszystkie współczesne badania nad zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim opierały się na wynikach u kobiet po menopauzie lub u kobiet, które były przed menopauzą w momencie diagnozy zaawansowanego raka, a następnie przeszły medycznie wywołaną menopauzę. W przypadku kobiet przed menopauzą, u których zdiagnozowano zaawansowanego raka piersi ER-dodatniego należy rozpocząć supresję funkcji jajników, a następnie kontynuować leczenie zgodnie z tabelą. b- testy genomowe nowotworu obejmują sekwencjonowanie mutacji celowanych, przeprowadzane za pomocą dużych paneli testów genomowych w laboratorium certyfikowanym przez CLIA, wykonanych na tkance lub osoczu uzyskanym zarówno w momencie progresji, jak i z tkanki archiwalnej. Oprócz identyfikacji pacjentów, których nowotwory mają zwiększoną aktywność <i>PIK3CA</i> lub <i>AKT1</i> z powodu obecności mutacji aktywujących ważne jest również zidentyfikowanie tych, których nowotwory mają inaktywację białka <i>PTEN</i>. Inaktywacja <i>PTEN</i> może być zidentyfikowana na podstawie obecności przedwczesnych kodonów stop, zmian ramki odczytu, mutacji w miejscach splicingowych, homozygotycznych delecji <i>PTEN</i>, rearanżacji <i>PTEN</i>, które zakłócają funkcję białka, lub specyficznych mutacji <i>missense</i> (C124R, C124S, G129E, G129V, G129R, R130Q, R130G, R130L, R130P, C136R, C136Y, S170R i R173C) w sekwencjonowaniu nowej generacji; c- istnieje niewiele danych na temat wartości starszych opcji terapii hormonalnej po leczeniu nowoczesnymi schematami, takimi jak inhibitory AI, SERD, CDK4/6 i/lub inne środki celowane. U wybranych pacjentów – zazwyczaj tych z indolentnymi nowotworami, ograniczonym obciążeniem chorobą lub objawami oraz wykazaną korzyścią kliniczną z wcześniejszych HT – terapie takie jak tamoksyfen, octan megestrolu lub ponowne wprowadzenie wcześniej stosowanych terapii mogą mieć wartość kliniczną; d- alpelisyb jest opcją dla pacjentów z nowotworami zawierającymi mutacje aktywujące <i>PIK3CA</i>, ale nie mutacje aktywujące <i>AKT1</i> lub inaktywację <i>PTEN</i>; e- jeśli nie podano wcześniej. • Brak jest danych porównawczych dotyczących skuteczności pozwalających na wybór opcji celowanych na mutację genu <i>PIK3CA</i> dla potencjalnych kandydatów do leczenia kapiwasertybem lub alpelisybem. Dla takich pacjentów zaleca się wybór terapii celowanej na podstawie dostrzeganych korzyści i ryzyk, takich jak hiperglikemia, biegunka lub przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba];			
Arbeitsgemein- schaft Gynäkologische Onkologie (AGO), 2024 (AGO 2024, AGO 2024a)	Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. Poniżej przedstawiono zalecane leczenie w pierwszej i kolejnych liniach leczenia. Pomiętno zalecenia dotyczące raka piersi HER2-dodatniego		
	Rak piersi z przerzutami – uzasadnienie leczenia		
	• monochemioterapia – korzystny indeks terapeutyczny (wskaźnik terapeutyczny ocenia ogólną skuteczność, toksyczność i wpływ na jakość życia), wskazana w sytuacji wolnego rozwoju choroby, niezagrażającej życiu progresji choroby, w przypadku niewrażliwości lub progresji podczas terapii endokrynnej (LoE: 1b, GR: A, AGO ++);		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	• polichemioterapia – niekorzystny indeks terapeutyczny, zalecana w celu uzyskania szybkiej remisji w sytuacji ciężkich objawów choroby, zajęcia narządów mięszo- wych (z ang. <i>visceral crisis</i>, wysokim obciążeniem przerzutami do narządów trzewnych, powodującymi dysfunkcje organów), brak udowodnionych korzyści w po- równaniu do jednoskładnikowych terapii tymi samymi związkami, stosowanych sekwencyjnie (LoE: 1b, GR: A, AGO ++) Przerzutowy rak piersi HER2-ujemny/HR-dodatni • <u>Hormonoterapia – zalecenia ogólne:</u> ○ Terapia hormonalna jest pierwszą opcją leczenia u pacjentów z hormonozależnym (HR-dodatnim) / HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi [LoE: 1a, GR: A, AGO: ++]; ○ Zagrożająca niewydolność narządów i/lub objawowe przerzuty do narządów trzewnych niekoniecznie stanowią wskazanie do chemioterapii, a terapia hor- monalna może być stosowana indywidualnie w przypadku choroby wrażliwej na hormony [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; • <u>Hormonoterapia w I linii leczenia w przypadku braku mutacji/rearanżacji, u chorych HER2-ujemnych w okresie przedmenopauzalnym:</u> 1. GnRHa + fulwestrant + inhibitor CDK4/6 [LoE: 2B, GR: B, AGO: ++]; 2. GnRHa + inhibitor aromatazy + rybocyklib [LoE: 1b, GR: B, AGO: ++]; 3. GnRHa + inhibitor aromatazy + palbocyklib/abemacyklib [LoE: 3b/5, GR: C, AGO: +]; 4. GnRHa + tamoksyfen + palbocyklib/abemacyklib [LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-]; 5. GnRHa + tamoksyfen [LoE: 1a, GR: A, AGO: +]; 6. Tamoksyfen [LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-]; 7. GnRHa + inhibitor aromatazy [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; 8. GnRHa + fulwestrant [LoE: 1b, GR: B, AGO: +]; 9. Inhibitor aromatazy bez OFS [LoE: 3, GR: D, AGO: --]; • <u>Hormonoterapia w I linii leczenia w przypadku braku mutacji/rearanżacji, u chorych HER2-ujemnych w okresie pomenopauzalnym:</u> 1. Rybocyklib + niesteroidowy inhibitor aromatazy [LoE: 1b, GR: A, AGO: ++]; 2. Rybocyklib + fulwestrant [LoE: 1b, GR: A, AGO: ++]; 3. Abemacyklib + niesteroidowy inhibitor aromatazy [LoE: 1b, GR: A, AGO: +]; 4. Abemacyklib + fulwestrant [LoE: 1b, GR: A, AGO: ++]; 5. Palbocyklib + niesteroidowy inhibitor aromatazy [LoE: 1b, GR: A, AGO: +]; 6. Palbocyklib + fulwestrant [LoE: 1b, GR: A, AGO: ++]; • <u>Hormonoterapia w II i dalszych liniach leczenia w przypadku braku mutacji/rearanżacji:</u> 1. Inhibitor CDK4/6 + HT jeśli nie były stosowane w I linii [LoE: 1A, GR: A, AGO: ++]; 2. Ewerolimus + eksemestan [LoE: 1b, GR: A, AGO: +]; 3. Ewerolimus + tamoksyfen/ fulwestrant [LoE: 2b, GR: A, AGO: +]; 4. Ewerolimus + letrozol [LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-]; 5. Inhibitor CDK4/6 do progresji choroby [LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-]; 6. Leczenie hormonalne w monoterapii (inhibitor aromatazy/ fulwestrant) po leczeniu inhibitorem CDK4/6 [LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-]; • <u>Hormonoterapia w II i dalszych liniach leczenia w przypadku potwierdzenia mutacji/rearanżacji:</u>

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	1. Elacestrant jeśli stosowano leczenie inhibitorem CDK4/6 i stwierdza się mutację <i>ESR1</i>, zwłaszcza u pacjentów u których obserwowano wydłużony PFS po wcześniejszych liniach leczenia HT i inhibitorami CDK4/6 [LoE: 1b, GR: B, AGO: +]; 2. Alpelisyb + fulwestrant jeśli stwierdza się mutację <i>PIK3CA</i> [LoE: 1b, GR: B, AGO: +]; 3. Kapiwasertyb + fulwestrant jeśli stwierdza się mutację <i>PIK3CA</i>, <i>AKT1</i> lub <i>PTEN</i> [LoE: 1b, GR: B, AGO: +; terapia niezatwierdzona przez EMA w momencie tworzenia wytycznych]; • <u>Hormonoterapia w I i dalszych liniach leczenia w przypadku, gdy nie ma możliwości zastosowania leczenia skojarzonego lub terapii celowanych:</u> 1. Fulwestrant w dawce 500 mg [LoE: 1b, GR: B, AGO: +]; 2. Inhibitor aromatazy [LoE: 1a, GR: A, AGO: +; nie ma dowodów wskazujących na wyższość któregoś z leków z tej grupy]; 3. Tamoksyfen [LoE: 1a, GR: A, AGO: +]; 4. Fulwestrant w dawce 250 mg + anastrozol [LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-]; 5. HT + bewacyzumab, wyłącznie w I linii leczenia [LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-]; 6. Powtórzenie wcześniej zastosowanego leczenia hormonalnego [LoE: 5; GR: B, AGO: +/-]; • <u>Chemioterapie w I linii leczenia HR-dodatniego, HER-ujemnego raka piersi – w przypadku raka ER-dodatniego wyłącznie przy braku możliwości zastosowania HT:</u> mochemioterapia: paklitaksel, docetaksel [LoE: 1a, GR: A, AGO: ++]; doksorubicyna, epirubicyna, doksorubicyna liposomalna [LoE: 1a, GR: A, AGO: ++]; winorelbina [LoE: 3b; GR: B, AGO: +]; kapecytabina [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; nab-paklitaksel [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; polichemioterapia: antracykliny + taksan [LoE: 1b, GR: A, AGO: ++]; paklitaksel + kapecytabina [LoE: 2b; GR: B, AGO: ++]; docetaksel + kapecytabina po leczeniu adjuwantowym antracyklinami [LoE: 1b; GR: A, AGO: +]; taksan + gemcytabina po leczeniu adjuwantowym antracyklinami [LoE: 2b, GR: B, AGO: ++]; A + C [LoE: 1b; GR: B, AGO: ++]; • <u>Chemioterapia po leczeniu antracyklinami (niezależnie od tego, czy antracykliny stosowano w leczeniu uzupełniającym, czy w leczeniu przerzutów pierwszego rzutu):</u> 1. Paklitaksel q1w [LoE: 1a, GR: A, AGO: ++]; 2. Docetaksel q3w [LoE: 1a, GR: A, AGO: ++]; 3. Kapecytabina [LoE: 2b, GR: B, AGO: ++]; 4. Nab-paklitaksel [LoE: 2b, GR: B, AGO: ++]; 5. Pegylowana liposomalna doksorubicyna [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; 6. Erybulina [LoE: 1b, GR: B, AGO: +]; 7. Winorelbina [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; 8. Docetaksel + pegylowana liposomalna doksorubicyna [LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-]; • <u>Chemioterapia po leczeniu wstępnym:</u> 1. Trastuzumab derukstekan- u chorych <i>HER2-low</i> [LoE: 1b, GR: A, AGO: ++]; 2. Sacytuzumab gowitekan [LoE: 1b, GR: A, AGO: +]; 3. Kapecytabina [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; 4. Erybulina [LoE: 1b, GR: B, AGO: +]; 5. Winorelbina [LoE: 2b, GR: B, AGO: +];

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	6. Pegylowana liposomalna doksorubicyna [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; 7. Ponowna terapia taksanami [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; 8. Ponowna terapia antracyklinami [LoE: 3b, GR: C, AGO: +]; 9. Terapia metronomiczna np. cyklofosfamid + metotreksat [LoE: 2b, GR: B, AGO: +]; - Przerzutowy rak piersi z mutacją <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> lub <i>qPALB2</i>: - Karboplatyna (vs. docetaksel) (LoE: 1b, GR: B, AGO: +); - Inhibitory PARP: w przerzutowym raku piersi HER2-ujemnym: - HER2-ujemny, germinalne <i>BRCA1/2</i>: olaparyb [LoE: 1b, GR: A, AGO: ++]; talazoparyb [LoE: 1b, GR: A, AGO: ++]; - somatyczne mutacje <i>BRCA1/2</i>: olaparyb [LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-]; - germinalne mutacje <i>PALB2</i> – olaparyb [LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-];
wytyczne opracowane podczas <i>Advanced Breast Cancer (ABC) International Consensus Conference, 2024 (ABC 2024)</i>	Wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka piersi. Poniżej przedstawiono zalecane leczenie w pierwszej i kolejnych liniach leczenia. Pominęto zalecenia dotyczące raka piersi HER2-dodatniego. Inhibitor CDK4/6 w skojarzeniu z HT stanowi standard postępowania u chorych na ER-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi, jako iż wykazano znaczące wydłużenie PFS i OS oraz utrzymanie/poprawę jakości życia. Inhibitor CDK4/6 może zostać skojarzony z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem (tamoksyfen nie może być skojarzony z rybocyklibem, jednak może być skojarzony z abemacyklibem lub palbocyklibem), zarówno u chorych na noworozpoznanego (<i>de novo</i>) lub nawrotowego zaawansowanego raka piersi, w I lub II linii leczenia i w przypadkach pierwotnej lub wtórnej oporności [LoE/GoR: I/A; konsensus: 97%]; - To zalecenie dotyczy kobiet po menopauzie, kobiet przed menopauzą w połączeniu z agonistą LHRH oraz mężczyzn, najlepiej w połączeniu z agonistą LHRH. Oceny ESMO-MCBS dla zastosowania inhibitora CDK4/6 w połączeniu z HT dla chorych na zaawansowanego raka piersi różnią się: palbocyklib + fulwestrant II linia ESMO-MCBS: 4; rybocyklib + fulwestrant I i II linia ESMO-MCBS: 4; abemacyklib + fulwestrant II linia ESMO-MCBS: 4. Należy zauważyć, że trzy inhibitory CDK4/6 nie zostały porównane bezpośrednio w badaniu klinicznym [LoE/GoR: I/A; konsensus: 89%]; - Skojarzenie ewerolimusu z inhibitorem aromatazy jest ważną opcją dla niektórych pacjentów (przed- i okołomenopauzalne kobiety z OOF/OFA, mężczyźni (najlepiej z agonistą LHRH) oraz kobiety po menopauzie) wcześniej leczonych HT bądź nie (w przypadku gdy inhibitory CDK4/6 nie są dostępne), ponieważ znacząco wydłuża PFS, mimo że nie ma dowodów na korzyść w OS [LoE/GoR: I/B; konsensus 88%]; Tamoksyfen można również łączyć z ewerolimusem [LoE/GoR: II/B; konsensus: 80%]; Adekwatne zapobieganie za pomocą steroidów, ścisłe monitorowanie i proaktywne leczenie działań niepożądanych są konieczne szczególnie u starszych pacjentów leczonych ewerolimusem ze względu na zwiększoną częstość toksycznych zgonów zgłaszanych w badaniu <i>BOLERO-2</i> [LoE/GoR: I/B; konsensus: 97%]; Ewerolimus nie powinien być stosowany po progresji choroby (np. po stwierdzeniu progresji) poza badaniem klinicznym [LoE/GoR: NA/E; konsensus: 74%]; Alpelisyb z fulwestrantem to opcja leczenia dla pacjentów (przed- i okołomenopauzalne kobiety z OOF/OFA, mężczyźni (najlepiej z agonistą LHRH) oraz kobiety po menopauzie) z mutacją genu <i>PIK3CA</i> (eksonu 9 lub 20), z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor aromatazy i z odpowiednimi poziomami HbA1c, ponieważ zapewnia 5-miesięczne wydłużenie medianie PFS, bez statystycznie istotnej korzyści w OS. Decyzja o podaniu alpelisybu powinna uwzględniać kryteria włączenia/wyłączenia w badaniu <i>SOLAR-1</i> (np. istniejąca cukrzyca i wyjściowe HbA1c), a także profil toksyczności alpelisybu. ESMO-MCBS v1.1 score: 2 [LoE/GoR: I/A; konsensus: 96%]; - Niewielu pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem CDK4/6 było uwzględnionych w badaniu <i>SOLAR-1</i>. Jednakże wyniki badania kohortowego bez randomizacji (<i>BYLieve</i>) wskazują, że alpelisyb zachowuje swoją skuteczność, jeśli jest stosowany po CDK4/6i. W świetle wielkości korzyści OS wraz z HT + CDK4/6i, ta opcja jest

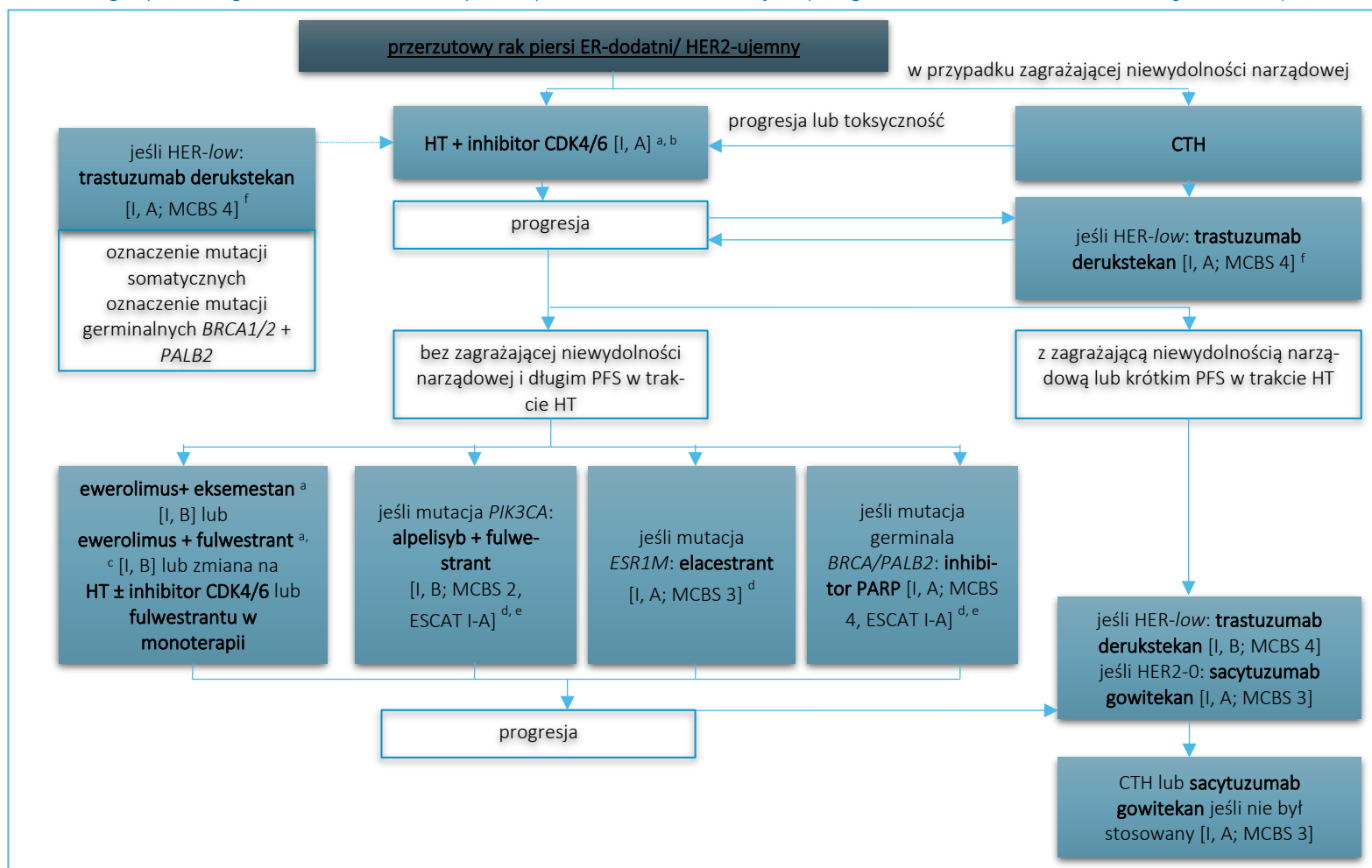
Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	uznawana za standard opieki w terapii pierwszej linii, a HT (fulwestrant lub inhibitor aromatazy) + alpelisyb powinny być zarezerwowane dla terapii drugiej linii, w przypadku mutacji <i>PIK3CA</i> [LoE/GoR: I/B; konsensus: 93%]; • Pacjentom otrzymującym alpelisyb w skojarzeniu z HT w leczeniu zaawansowanego raka piersi z mutacją <i>PIK3CA</i> należy polecić przyjmowanie niesedatywnych leków przeciwhistaminowych w celu zapobiegania wysypce na początku terapii. Leki przeciwhistaminowe można odstawić po 4 tygodniach, ponieważ ryzyko wysypki jest największe w pierwszych 2 tygodniach terapii [LoE/GoR: I/B; konsensus 93%]; • Elacestrant został zatwierdzony jako terapia drugiej/trzeciej linii dla chorych na ER-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi z mutacją <i>ESR1</i>, na podstawie randomizowanego badania fazy 3, wykazującego wydłużenie mediany PFS o 1,9 miesiąca (HR: 0,55). Korzyść była najbardziej zauważalna u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni inhibitorem CDK4/6 przez ponad 6 miesięcy. Tam, gdzie jest to możliwe, elacestrant jako pojedynczy lek jest opcją dla pacjentów w terapii drugiej/trzeciej linii z mutacją <i>ESR1</i>. ESMO-MCBS v1.1 ocena: 3 [LoE/GoR: I/C; konsensus: 81%]; • Kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem był porównywany z placebo plus fulwestrant u chorych (przed- i okołomenopauzalne kobiety z OOF/OFA, mężczyźni (najlepiej z agonistą LHRH) oraz kobiety po menopauzie) na ER-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi z 1 lub 2 liniami wcześniejszej HT i nie więcej niż 1 linią chemioterapii dla zaawansowanej choroby, z nawrotem lub progresją podczas lub w ciągu <12 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego inhibitorem aromatazy lub progresją podczas wcześniejszego inhibitorem aromatazy; około 70% pacjentów otrzymało wcześniejsze leczenie inhibitorem CDK4/6. Wykazano 3,6-miesięczne wydłużenie mediany PFS (HR: 0,60) w populacji ogólnej oraz 4,2-miesięczne wydłużenie mediany PFS (HR: 0,50) w populacji ze zmienionym szlakiem AKT (tj. mutacją <i>PIK3CA</i> i/lub <i>PTEN</i> i/lub rearanżacją <i>AKT1</i>). Wyniki OS są nadal nie dojrzałe. Wystąpiły łagodne zdarzenia niepożądane związane z przewodem pokarmowym, głównie biegunka (72%). Na podstawie tych wyników panel zgodził się, że kapiwasertyb dodany do fulwestrantu może być stosowany jako opcja leczenia w ER-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym raku piersi ze zmienionym szlakiem AKT (tj. mutacją <i>PIK3CA</i> i/lub <i>PTEN</i> i/lub rearanżacją <i>AKT1</i>). Nie wiadomo, jaka jest skuteczność kapiwasertyb po zastosowaniu koniugatów lek-przeciwciała takim jak trastuzumab derukstekan czy sacytuzumab gowitekan lub jak wypada w porównaniu z ewerolimusem lub alpelisybem. ESMO-MCBS v1.1 ocena: 3 [LoE/GoR: I/B; konsensus: 95%]; • Sacytuzumab gowitekan był porównywany z chemioterapią według wyboru lekarza u chorych na ER-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi wcześniej leczonych co najmniej 1 linią HT, taksanem i inhibitorem CDK4/6 w dowolnym schemacie i co najmniej 2, ale nie więcej niż 4 liniami CHT dla zaawansowanej choroby (60% pacjentów otrzymało 3 lub więcej linii CHT). Wykazano 1,5-miesięczną poprawę mediany PFS i 3,2-miesięczną poprawę OS, zarówno w HER2-low, jak i HER2-O. Nie zaobserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa. Edukacja pacjentów, profilaktyka i wczesne zarządzanie działaniami niepożądanymi, w szczególności biegunką i nudnościami/wymiotami, pozostają ważne. Korzyść OS w tej mocno leczonej populacji sprawia, że sacytuzumab gowitekan jest opcją leczenia dla tej populacji pacjentów. ESMO-MCBS v1.1 ocena: 4 [LoE/GoR: I/B; konsensus: 95%]; • Datopotamab derukstekan był porównywany z CHT według wyboru lekarza (głównie erybuliną) u pacjentów chorych na ER-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi wcześniej leczonych 1-2 liniami CHT w stadium nieoperacyjnym lub przerzutowym, u których nastąpiła progresja podczas terapii hormonalnej i dla których terapia hormonalna była nieodpowiednia. Wynikiem było dwumiesięczne wydłużenie mediany PFS (HR: 0,63). Najczęstsze działania niepożądane to zapalenie jamy ustnej, zdarzenia oczne (głównie suchość oka), nudności, wymioty i zmęczenie. Zgłoszono ILD/zapalenie płuc. Zaleca się leki i środki zapobiegawcze (np. płukanki do ust, leki przeciwwymiotne). Ze względu na niewielką różnicę w PFS, brak danych dotyczących OS w tym momencie tworzenia wytycznych, profil działań niepożądanych i dostępność innych opcji leczenia, datopotamab derukstekan nie może być jeszcze zalecany do rutynowego stosowania w praktyce klinicznej [LoE/GoR: I/D; konsensus: 66%]; • Trastuzumab derukstekan był porównywany z CHT według wyboru lekarza u chorych na HER2-low zaawansowanego raka piersi, leczonych 1-2 liniami chemioterapii w stadium przerzutowym i chorobą ER-dodatnią, uznawaną za oporną na terapię hormonalną. Wynikiem było wydłużenie mediany OS o 6,1 miesiąca i mediany

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
European Society for Medical Oncology, 2023 r. [ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines], 2023 (ESMO 2023)	PFS o 4,6 miesiąca (HR), co czyni go preferowaną opcją leczenia w tym przypadku. Leczenie trastuzumabem derukstekanu było związane zILD/zapalenie płuc (w tym toksycznymi zgonami), zwiększoną toksycznością żołądkowo-jelitową i zmęczeniem. ILD/zapalenie płuc może być śmiertelne i wymaga aktywnego nadzoru za pomocą niekontrastowych tomografii komputerowych oraz odpowiedniego zarządzania. Nudności i wymioty wymagają odpowiedniej profilaktyki. ESMO-MCBS v1.1 score: 4. [LoE/GoR: I/A; konsensus: 100%]; • Jest bardzo niewiele danych dotyczących najlepszej sekwencji podawania koniugatów lek-przeciwciała u chorych na ER-dodatniego, HER2-low zaawansowanego raka piersi. W świetle populacji leczonych oraz wyników badań dla trastuzumabu derukstekanu i datopotamabu derukstekanu, panel uważa, że trastuzumab derukstekan powinien być stosowany wcześniej niż sacytuzumab [LoE/GoR: opinia ekspertów/B; konsensus: 95%];
	Wytyczne dotyczące leczenia raka piersi przerzutowego ER-dodatniego oraz HER2-ujemnego • Inhibitor CDK4/6 w połączeniu z HT jest standardową terapią pierwszej linii dla pacjentów z ER-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi, ponieważ wiąże się z znacznymi korzyściami w zakresie PFS i OS oraz utrzymaniem lub poprawą jakości życia [I, A; wyniki ESMO-MCBS v1.1: 3-5- palbocyklib + letrozol: wynik ESMO-MCBS v1.1: 3-4; rybocyklib + terapia hormonalna: wynik ESMO-MCBS v1.1: 4-5; abemacyklib + inhibitor aromatazy: wynik ESMO-MCBS v1.1: 3]; • HT stosowana samodzielnie w pierwszej linii leczenia powinien być zarezerwowany dla małej grupy pacjentów z chorobami współistniejącymi lub stanem sprawności uniemożliwiającym stosowanie skojarzenia z inhibitorem CDK4/6; • Kobiety przed i w okresie okołomenopauzalnym muszą otrzymywać supresję czynności jajników oprócz wszystkich terapii opartych na hormonach; • U chorych z guzami opornymi na terapię hormonalną powinna być rozważana CHT [V, B]; • Sekwencyjna monoterapia CHT jest zazwyczaj preferowana nad strategiami skojarzonymi. U chorych, u których potrzebna jest szybka odpowiedź ze względu na grożącą niewydolność narządu, preferowana jest terapia skojarzona CHT [II, A]; • Dostępne leki do monoterapii CHT obejmują antracykliny, taksany, kapecytabinę, erybulinę, winorelbinę, platynę i inne środki. Ponowne zastosowanie antracyklin lub taksanów jest możliwe u pacjentów z okresem wolnym od choroby wynoszącym ≥ 12 miesięcy. Można rozważyć zastosowanie przy ponownym leczeniu antracyklin liposomalnych lub nab-paklitakselu, jeśli są one dostępne [II, B]; • Skojarzenie taksanu lub kapecytabiny z bewacyzumabem, jeśli jest dostępne, jest opcją dla pierwszej linii CHT [I, C; wynik ESMO-MCBS v1.1: 2]; • Jeśli stosuje się kapecytabinę, chorzy powinni przejść testy na obecność wariantu germinalnego enzymu dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD) przed rozpoczęciem leczenia; • CHT powinna być generalnie kontynuowana aż do progresji choroby lub nietolerowanej toksyczności (z wyjątkiem antracyklin, gdzie należy uwzględnić limit kumulacyjny) [II, B]; • Optymalna sekwencja terapii w MBC nie została ustalona. Dostępne opcje powinny być omówione z pacjentem [I, A]; • U chorych, u których doszło do nawrotu po HT i inhibitorze CDK4/6, zaleca się oznaczenie somatycznych mutacji <i>PIK3CA</i> i <i>ESR1</i> (opcjonalnie, jeśli rozważane jest dalsze stosowanie inhibitorów aromatazy), a także germinalnych mutacji <i>BRCA1/2</i> oraz <i>PALB2</i> (opcjonalnie); • Wybór terapii drugiej linii [CHT vs. dalsza terapia hormonalna] powinien być oparty na agresywności choroby, jej rozległości i funkcji narządów, oraz uwzględniać profil toksyczności. Preferowane jest zastosowanie co najmniej dwóch linii terapii hormonalnej przed przejściem na CHT. U pacjentów z grożącą niewydolnością narządu, CHT jest preferowaną opcją; • Trastuzumab derukstekan powinien być rozważany u chorych z niską ekspresją HER2 (HER2-low) po co najmniej jednej linii CHT [I, B; wynik ESMO-MCBS v1.1: 4];

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	- W przypadku chorych bez zagrażającej niewydolności narządowej i z długim PFS w trakcie HT opcję leczenia stanowi ewerolimus + eksemestan, ponieważ znacznie wydłuża PFS [I, B; wynik ESMO-MCBS v1.1: 2]. Tamoksyfen lub fulwestrant mogą być również łączone z ewerolimusem [II, B]. Jeśli stosuje się ewerolimus, należy zastosować profilaktykę zapalenia jamy ustnej za pomocą płukanki sterydowej. Skojarzenie alpelisyb + fulwestrant jest opcją leczenia dla pacjentów z guzami z mutacją <i>PIK3CA</i> (w eksonach 7, 9 lub 20), wcześniejszą ekspozycją na AI ($\pm$ inhibitory CDK4/6) oraz odpowiednim poziomem HbA1c [I, B; wynik ESMO-MCBS v1.1: 2; wynik ESCAT: I-A]. Elacestrant jest opcją dla chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z mutacją genu <i>ESR1</i>, ER-dodatnich, HER2-ujemnych, z progresją po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; zatwierdzony przez FDA, zatwierdzony przez EMA]. Monoterapia inhibitorami PARP (olaparybem lub talazoparybem) powinna być rozważana u pacjentów z patogennymi mutacjami <i>BRCA1/2</i> w linii zarodkowej [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; wynik ESCAT: I-A] oraz jako opcja dla pacjentów z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami <i>BRCA1/2</i> w linii somatycznej lub <i>PALB2</i> w linii zarodkowej [olaparyb: wynik ESMO-MCBS (v1.1): 4; talazoparyb; wynik ESMO-MCBS (v1.1): 4]; - W przypadku chorych z zagrażającą niewydolnością narządową lub krótkim PFS w trakcie HT można zastosować terapie rekomendowane w przypadku progresji choroby po kilku liniach terapii, opisane poniżej. - W przypadku progresji choroby po kilku liniach terapii: u pacjentów z guzami wrażliwymi na terapię hormonalną opcją leczenia jest jej kontynuacja z zastosowaniem wcześniej nieużywanych w leczeniu przerzutowym substancji [III, B]. Sacytuzumab gowitekan powinien być rozważany u chorych na HR-dodatniego/HER2-0 przerzutowego raka piersi po co najmniej dwóch liniach CHT [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3]. Trastuzumab derukstekan powinien być rozważany u chorych na HER2-<i>low</i> przerzutowego raka piersi po co najmniej jednej linii CHT [I, B; wynik ESMO-MCBS v1.1: 4]. Pacjenci z guzami opornymi na terapię hormonalną powinni być rozważani jako kandydaci do CHT [V, B]. Opcją leczenia jest również CHT (zasady prowadzenia CHT opisano powyżej).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Schemat 3. Strategia systemowego leczenia w zaawansowanym raku piersi ER-dodatnim/HER2-ujemnym wg *ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines (ESMO 2023)*.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
<i>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) i Spanish Collaborative Group for the Study, Treatment and Other Experimental Strategies in Solid Tumors (SOLTI), 2022 (SEOM-GEICAM-SOLTI 2023)</i>	• <u>Wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka piersi. Poniżej przedstawiono zalecane leczenie w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Pominęto zalecenia dotyczące raka piersi HER2-dodatniego.</u> Leczenie drugiej linii • W leczeniu pacjentów z progresją w trakcie leczenia inhibitorami aromatazy lub w ciągu pierwszego roku po zakończeniu leczenia adjuwantowego HT zaleca się leczenie z zastosowaniem inhibitorów CDK4/6 (iCDK4/6) i fulwestrantu [I, A]; • Mutacje <i>PIK3CA</i> występują u około 40% chorych na zaawansowanego raka piersi. Alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem wykazał poprawę w zakresie przeżycia bez progresji (PFS) u pacjentów z mutacjami <i>PIK3CA</i> (11,0 vs 5,5 miesiąca) i nieistotną statystycznie korzyść w przeżyciu całkowitym (OS) (39,3 vs 31,4 miesiąca). Tylko niewielka część pacjentów włączonych do badania <i>SOLAR-1</i> otrzymała inhibitory CDK4/6; jednak w badaniu <i>BYLieve</i> oceniano alpelisyb stosowany po inhibitorze CDK4/6 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem obserwując medianę PFS wynoszącą odpowiednio 5,6 i 7,3 miesiąca. Obecnie alpelisyb jest teraz zatwierdzony przez EMA dla pacjentów z progresją podczas monoterapii HT, chociaż w innych krajach jest zatwierdzony niezależnie od wcześniejszego leczenia inhibitorem CDK4/6 [I, B]; • Ewerolimus w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jest również opcją dla leczenia drugiej linii [I, B]. PFS wynosi 6,9 vs 2,8 miesiąca przy zastosowaniu skojarzenia eksemestan i ewerolimus oraz 10,3 vs 5,1 miesiąca przy zastosowaniu skojarzenia fulwestrant i ewerolimus w porównaniu do monoterapii fulwestrantem. Jednakże, ta korzyść w PFS może być przeszacowana ze względu na wysoki poziom cenzurowania informacyjnego [I, B]. Należy zauważyć, że te dwa skojarzenia były oceniane w populacji przed użyciem inhibitora CDK4/6, więc ich dane dotyczące skuteczności po inhibitorze CDK4/6 są skąpe. • Chemioterapia nadal pozostaje podstawą leczenia zaawansowanego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi [I, A]; Nie ma specyficznego algorytmu CHT, a wybór schematu chemioterapii będzie oparty na charakterystyce pacjenta, wcześniejszym leczeniu, oczekiwanych toksycznościach i preferencjach pacjenta. Alopecia jest często istotnym problemem dla pacjentów, który powinien być brany pod uwagę. Zarówno terapie skojarzone, jak i monoterapie są odpowiednimi opcjami, chociaż generalnie preferowane są sekwencyjne monoterapie. Niemniej jednak, w wybranych przypadkach, z wysokim obciążeniem nowotworem lub w sytuacjach wymagających szybkiej odpowiedzi, mogą być wskazane kombinacje. Taksany i antracykliny powinny być rozważane u pacjentów, którzy nie otrzymali ich w leczeniu neo/adjuwantowym. Ponowne użycie taksonów jest możliwe, szczególnie jeśli minął więcej niż rok od ich poprzedniego użycia. Ponowne użycie antracyklin może być rozważane, ale maksymalne kumulacyjne dawki nie powinny być przekraczane, a preferowane są formułacje liposomalne, które są związane z mniejszą kardiotoxycznością. Kapecytabina jest często używana w wczesnych liniach leczenia ABC ze względu na jej doustną dostępność i korzystny profil toksyczności. Przed rozpoczęciem leczenia, aby uniknąć poważnych, nawet śmiertelnych toksyczności, zaleca się ocenę potencjalnego niedoboru DPD poprzez genotypowanie polimorfizmów genu <i>DPYD</i>. Inne chemioterapeutyki użyteczne w stadium przerzutowym to erybulina, winorelbina, gemcytabina, karboplatyna oraz, rzadziej, stare schematy takie jak CMF (cyklofosfamid, metotreksat i 5-fluorouracyl) w klasycznych wersjach dożylnych lub doustnych metronomicznych. W tym kontekście erybulina wykazała korzyść w zakresie przeżycia całkowitego.

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

W ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (załącznik B.9.FM. do MZ 18/09/2024) w leczeniu uzupełniającym luminalnego HER2-ujemnego raka piersi (oraz potrójnie ujemnego raka piersi) stosowany jest olaparyb w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z germinalnymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.

Tabela 14. Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia adjuwantowego HER2-ujemnego wczesnego raka piersi (załącznik B.9.FM. do MZ 18/09/2024).

Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia adjuwantowego HER2-ujemnego wczesnego raka piersi *
- wiek 18 lat i powyżej; - potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi bez przerzutów odległych (tj. cecha M0 w klasyfikacji TNM); - udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik 0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik -/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); - obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie <i>BRCA1</i> lub w <i>BRCA2</i> (germinalnej); - zakończone miejscowe leczenie chirurgiczne piersi lub węzłów pachowych (chorzy po zabiegach chirurgicznych muszą ukończyć radioterapię adjuwantową o ile jest wskazana); - ukończenie chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej; - rak piersi z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych: - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu lub hormonoterapii przedoperacyjnej- obecność choroby przerzutowej w węzłach chłonnych; - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową- niezyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR); - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; - brak przeciwwskazań do stosowania olaparybu; - nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; - sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; - w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.
* kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormono zależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

- 1) inhibitory CDK4/6 (abemacyklil albo palbocyklil albo rybocyklil) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w pierwszej lub drugiej linii leczenia;
- 2) inhibitory CDK4/6 (abemacyklil albo rybocyklil) w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej linii leczenia oraz (abemacyklil albo palbocyklil albo rybocyklil) w drugiej linii leczenia;
- 3) alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej lub drugiej linii leczenia - po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy;
- 4) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w drugiej lub trzeciej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w leczeniu paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej z udziałem antracykliny i taksoidu i 1 linii chemioterapii paliatywnej).

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

Tabela 15. Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi (załącznik B.9.FM. do MZ 18/09/2024).

Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-ujemnego raka piersi*	
wspólne dla wszystkich leków ujętych w programie do leczenia chorych na przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi	• wiek 18 lat i powyżej; • potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: - o rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) - lub - o miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); • udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; • udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); • możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; • sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; • nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; • wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-ujemnego raka piersi*

- nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;
- nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

kryteria dodatkowe dla chorych kwalifikowanych do terapii inhibitorem CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem)

- stan:
 - pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):
 - stan po obustronnym usunięciu jajników,
 - brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn),
 - brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH,
 - przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego (w takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)).
- w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z inhibitorem aromatazy: brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii u chorych w sytuacji – udokumentowanego wcześniej rzeczywistego zagrożenia niewydolności narządów mięszowych w następstwie masywnych przerzutów).
Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające:
 - inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy
albo
 - leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii).
- w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem:
 - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi – dotyczy jedynie rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem
lub
 - progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy
lub
 - progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu.
Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu).

kryteria dodatkowe dla chorych kwalifikowanych do terapii alpelisybem

- udokumentowana obecność mutacji genu *PIK3CA*
- kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):
 - stan po obustronnym usunięciu jajników,
 - brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn),
 - brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH,
- lub mężczyźni

kryteria dodatkowe dla chorych kwalifikowanych do terapii olaparybem lub talazoparybem

- udokumentowana obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie *BRCA1* lub w *BRCA2* (germinalnej)

* kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie; Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi

w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Dodatkowo dla pacjentów, które rozpoczęły monoterapię fulwestrantem w 1 linii leczenia hormonalnego przed 01.09.2020 r., w przypadku progresji choroby, możliwe będzie zastosowanie terapii palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy.

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormono zależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Tabela 16. Wykaz wskazań refundacyjnych, w których finansowane leki stosowane w leczeniu raka piersi udostępniane w ramach refundacji aptecznej lub katalogu chemioterapii (MZ 18/09/2024).

Substancja czynna	Lek	Refundacja apteczna w leczeniu raka piersi?	Refundacja w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka piersi?
letrozol	Aromek Clarzole Etruzil Lametta Letrozole Aurovitas/Letrozole Eugia Letrozole Bluefish	• Zakres wskazań objętych refundacją: <1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii; • Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	—
anastrozol	Anastrozol Bluefish Anastrozol Teva Anastrozol Eugia Arimidex Atrozol Egistrozol	• Zakres wskazań objętych refundacją: <1> Nowotwory złośliwe; <2> Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; • Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	—
fulvestrant	Fulvestrant EVER Pharma Fulvestrant Stada Fulvestrant SUN Fulvestrant Vipfarm Fulvestrant Accord	—	załącznik C.27. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
eksemestan	Glandex Symex	• Zakres wskazań objętych refundacją: <1> Nowotwory złośliwe; <2> Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; • Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	—
tamoksyfen	Tamoxifen Sandoz	Nowotwory złośliwe	—

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Lek	Refundacja apteczna w leczeniu raka piersi?	Refundacja w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka piersi?
	Tamoxifen-EGIS		załącznik C.52 w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
octan megestrolu	Cachexan Megace Megalia Megastril	Nowotwory złośliwe	–
octan medroksy-progesteronu	Provera	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	–
	Reseligo Zoladex	Nowotwory złośliwe- Rak piersi i rak trzonu macicy	–
goserelina	Xanderla	<1>Nowotwory złośliwe- Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe- Rak prostaty; <2>Zahamowanie czynności przysadki u pacjentów w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli	–
cyklofosfamid	Endoxan	Nowotwory złośliwe	załącznik C.13. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
kapecytabina	Capecitabine Accord Capecitabine Glenmark Ecansya	–	załączniki C.5.a.w zakresie ICD-10 C.50
karboplatyna	Carbomedac Carboplatin – Ebewe Carboplatin Accord Carboplatin Pfizer	–	załącznik C.6. w zakresie ICD-10 C.50
cisplatyna	Cisplatin-Ebewe Cisplatinum Accord	–	załącznik C.11. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
docetaksel	Docetaxel – Ebewe Docetaxel Accord	–	załącznik C.19. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
doksorubicyna	Adriblastina PFS Doxorubicin – Ebewe Doxorubicinum Accord,	–	załącznik C.20. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
doksorubicyna pegylowana	Zolsketil pegylated liposomal Caelyx pegylated liposomal Doxorubicinum Accord	–	załącznik C.22. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
	Myocet liposomal	–	załącznik C.21.a. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Lek	Refundacja apteczna w leczeniu raka piersi?	Refundacja w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka piersi?
epirubicyna	Epirubicin – Ebewe Epirubicin Accord	–	załącznik C.23. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
etopozyd	Etoposid – Ebewe Etopozyd Accord	–	załącznik C.24. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
fluorouracyl	5 Fluorouracil – Ebewe Fluorouracil Accord Fluorouracil medac	–	załącznik C.26. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
gemcytabina	Gemcitabinum Accord Gemsol	–	załącznik C.28. w zakresie ICD-10 C.50
ifosfamid	Holoxan	–	załącznik C.31. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
metotreksat	Ebetrexat Metex Methofill Methofill SD Namaxir Tullex	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	–
	Methotrexat – Ebewe Metotreksat Accord	–	załącznik C.41. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
paklitaksel	Paclitaxel Kabi Paclitaxel-Ebewe Paclitaxelum Accord	–	załącznik C.47. w zakresie ICD-10 C.50
winkrystyna	Vincristine Teva	–	załącznik C.61. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
winorelbina	Navelbine Navirel Neocitec	–	załącznik C.63. w zakresie ICD-10 C.50 z podkodami
	Vinorelbine Accord Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem na świecie, a jeśli obecne trendy się nie zmieniają, szacuje się, że obciążenie rakiem piersi jeszcze wzrośnie.

Pomimo obecnych postępów w leczeniu, śmiertelność wśród pacjentów z zaawansowaną chorobą pozostaje wysoka. Obecnie standardem opieki nad chorymi po progresji w trakcie/po terapii hormonalnej jest podjęcie diagnostyki molekularnej i wdrożenie leczenia celowanego. Poza alpelisybem, który w warunkach polskich jest dostępny dla pacjentów ze zmianami *PIK3CA*, opcje leczenia celowanego dla pacjentów ze zmianami w obrębie różnych części szlaku AKT są bardzo ograniczone i *de facto* sprowadzają się do zastosowania terapii zalecanych w populacji ogólnej, bez potwierdzonych zmian molekularnych tj. hormonoterapii. Należy przy tym zauważyć, że opcje leczenia takie jak alpelisyb wiążą się z poważnymi obawami dotyczącymi ich toksyczności. Dodatkowo wytyczne kliniczne wskazują, że terapia skojarzona alpelisyb z fulwestrantem może powodować szereg zdarzeń niepożądanych, w tym związanych ze zwiększonym ryzykiem hiperglikemii (ASCO 2024a), a decyzja o podjęciu leczenia powinna uwzględniać obecność istniejącej cukrzycy i wyjściowe HbA1c (ABC 2024). Ponadto alpelisyb może być stosowany tylko u pacjentek w wieku pomenopauzalnym.

Istnieje niezaspokojona potrzeba udostępniania pacjentom polskim nowych opcji leczenia, które nie tylko wydłużą czas skutecznej terapii poprzez przedłużenie wrażliwości na hormonoterapię i inhibitory CDK4/6, ale także wykażą silną skuteczność w warunkach po leczeniu inhibitorem CDK4/6, z możliwym do opanowania profilem tolerancji. Terapia skojarzona kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem umożliwia oddziaływanie na szlak PI3K/AKT/mTOR i reprezentuje nowy mechanizm działania na guzy, których progresja jest zależna od sygnalizacji poprzez ten szlak.

4 Opis ocenianej interwencji – Truqap® (kapiwasertyb) z fulwestrantem

Kapiwasertyb to lek będący selektywnym inhibitorem kinazy białkowej AKT, który działa poprzez hamowanie aktywności białka AKT, które odgrywa kluczową rolę w sygnalizacji komórkowej związanej z wzrostem i przeżywalnością komórek nowotworowych. AKT jest głównym przekaźnikiem sygnału w kaskadzie 3-kinazy fosfatydoinozytolu (PI3K) regulującej liczne procesy komórkowe, w tym: przeżycie komórek, ich proliferację, cykl komórkowy, metabolizm, transkrypcję genów i migrację komórek i stanowi nowy cel terapeutyczny w raku piersi HR-dodatniego/HER2-ujemnego. Aktywacja szlaku PI3K/AKT/mTOR, a w szczególności AKT, jest jednym z mechanizmów, za pomocą których może wystąpić oporność hormonoterapię. Po aktywacji, AKT stymuluje wzrost komórek, jednocześnie chroniąc komórki nowotworowe przed apoptozą poprzez fosforylację i inaktywację kluczowych cząsteczek apoptotycznych, co z kolei ułatwia wzrost guza niezależny od receptorów estrogenowych. Zastosowanie kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem umożliwia oddziaływanie na szlak PI3K/AKT/mTOR, jak i receptory estrogenowe.

Komitet CHMP przy EMA wydał pozytywną opinię dotyczącą dopuszczenia do obrotu leku Truqap® w dniu 25 kwietnia 2024 r. (*CHMP TRUQAP® 2024*), a następnie 17 czerwca 2024 r. Komisja Europejska zaaprobowała jego stosowanie w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatnim), HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej (*KE TRUQAP® 2024, ChPL TRUQAP® 2024*).

4.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Truqap® z dnia 17 czerwca 2024 r. (*ChPL TRUQAP® 2024*). Charakterystykę fulwestrantu zamieszczono w rozdziale 11.6.1.

Tabela 17. Charakterystyka produktu leczniczego – Truqap® (kapiwasertyb).

Charakterystyka produktu leczniczego – Truqap® (kapiwasertyb)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/24/1820/001- TRUQAP® 160 mg tabletki powlekane EU/1/24/1820/002- TRUQAP® 200 mg tabletki powlekane
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	17 czerwca 2024 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	17 czerwca 2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Kod ATC		L01EX27
Dostępne preparaty		TRUQAP® 160 mg tabletki powlekane, blister (alu)/(alu), 64 tabletki TRUQAP® 200 mg tabletki powlekane, blister (alu)/(alu), 64 tabletki
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> Kapiwasertyb jest silnym, selektywnym inhibitorem aktywności kinazowej wszystkich 3 izoform kinazy serynowo-treoninowej AKT (AKT1, AKT2 i AKT3). AKT jest głównym przekaźnikiem sygnału w kaskadzie 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (PI3K) regulującej liczne procesy komórkowe, w tym:

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Truqap® (kapiwasertyb)

przeżycie komórek, ich proliferację, cykl komórkowy, metabolizm, transkrypcję genów i migrację komórek. Aktywacja AKT w nowotworach jest skutkiem: aktywacji wyższych etapów przez inne szlaki sygnałowe, mutacji w genie *AKT1*, utraty funkcji homologu fosfatazy i tensyny (ang. *Phosphatase and Tensin Homolog*, *PTEN*) oraz mutacji w podjednostce katalitycznej *PI3K* (*PIK3CA*).

Kapiwasertyb zmniejsza wzrost linii komórkowych wywodzących się z guzów litych i zaburzeń hematologicznych, w tym linii komórkowych raka piersi z mutacjami *PIK3CA* lub *AKT1* bądź bez tych mutacji lub ze zmianami w genie *PTEN*.

Leczenie kapiwasertybem i fulwestrantem wykazywało odpowiedź przeciwnowotworową w szeregu modeli PDX ludzkiego raka piersi ER+ reprezentujących różne podtypy raka piersi. Obejmowały one modele z wykrywalnymi mutacjami lub zmianami w genach *PIK3CA*, *PTEN* lub *AKT1* bądź bez tych mutacji i zmian.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę kapiwasertybu scharakteryzowano u osób zdrowych i u pacjentów z guzami litymi. Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC i C_{max}) zwiększało się proporcjonalnie po podaniu pacjentom pojedynczej dawki z zakresu od 80 do 800 mg. Po podaniu wielokrotnych dawek z przedziału od 80 do 600 mg dwa razy na dobę AUC zwiększało się nieco bardziej niż w sposób proporcjonalny do dawki. Po przerywanym podawaniu kapiwasertybu w dawce 400 mg dwa razy na dobę w schemacie: 4 dni leczenia i 3 dni przerwy, przewiduje się, że stężenia kapiwasertybu w stanie stacjonarnym z AUC wynoszącym 8 069 hng/ml (37%) oraz C_{max} wynoszącym 1 371 ng/ml (30%) zostaną osiągnięte w 3. i 4. dniu podawania leku w każdym tygodniu, poczynając od 2. tygodnia. W dniach bez podawania leku jego stężenia w osoczu są niskie (wynoszą około 0,5% do 15% C_{max} w stanie stacjonarnym).

Wchłanianie

Kapiwasertyb jest szybko wchłaniany, a stężenie maksymalne (C_{max}) obserwuje się po około 1-2 godzinach u pacjentów. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 29%.

Wpływ pokarmu

Gdy kapiwasertyb był podawany po bogatotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłku (około 1000 kcal), stosunek wyników po posiłku/na czczo dla AUC i C_{max} wyniósł odpowiednio 1,32 i 1,23 w porównaniu z wynikiem otrzymanym po podaniu leku po całonocnym poście. Gdy kapiwasertyb był podawany po ubogotłuszczowym, niskokalorycznym posiłku (około 400 kcal) ekspozycja na lek była podobna do ekspozycji po podaniu leku na czczo, a stosunek wyników po posiłku/na czczo wyniósł 1,14 i 1,21 odpowiednio dla AUC and C_{max} . Jednoczesne podawanie leku z pokarmem nie powodowało klinicznie istotnych zmian w ekspozycji.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wyniosła 2,6 l/kg po dożylnym podaniu kapiwasertybu osobom zdrowym. Kapiwasertyb nie wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza (odsetek leku w postaci niezwiązanej wynosi 22%), a stosunek stężenia w osoczu do stężenia we krwi wynosi 0,71.

Metabolizm

Kapiwasertyb jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A4 i UGT2B7. Najważniejszym metabolitem występującym w osoczu ludzkim był glukuronid eteru, który stanowił 83% całkowitego materiału związanego z lekiem. Mniej istotny metabolit będący produktem utleniania stanowił

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Truqap® (kapiwasertyb)

2%, a kapiwasertyb stanowił 15% całkowitej ilości materiału związanego z lekiem obecnego w krążeniu. Nie zidentyfikowano aktywnych metabolitów.

Eliminacja

Efektywny okres półtrwania po podaniu pacjentom dawek wielokrotnych wyniósł 8,3 h. Średni całkowity klirens z osocza wyniósł 38 l/h po pojedynczym dożylnym podaniu osobom zdrowym. Średni całkowity klirens z osocza po podaniu doustnym wyniósł 60 l/h po doustnym podaniu pojedynczej dawki i zmniejszył się o 8% po wielokrotnym podaniu dawek 400 mg dwa razy na dobę.

Po pojedynczym doustnym podaniu dawki 400 mg średni całkowity odzysk dawki radioaktywnej wyniósł 45% z moczu i 50% z kału. Klirens nerkowy wyniósł 21% klirensu całkowitego. Kapiwasertyb jest wydalany głównie w drodze przemian metabolicznych.

Szczególne populacje pacjentów

Wpływ rasy, wieku, płci i masy ciała

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że w odniesieniu do AUC i C_{max} rasa (z uwzględnieniem pacjentów rasy białej i Japończyków), płeć lub wiek nie miały istotnego wpływu na ekspozycję na kapiwasertyb. Stwierdzono statystycznie istotną korelację pomiędzy klirensem pozornym po doustnym podaniu kapiwasertybu a masą ciała. Przewiduje się, że w porównaniu z pacjentem ważącym 66 kg, u pacjenta o masie ciała 47 kg AUC będzie o 12% większe. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki w oparciu o masę ciała, ponieważ przewidywany wpływ na ekspozycję na kapiwasertyb jest niewielki.

Zaburzenie czynności nerek

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że AUC i C_{max} były o 1% większe u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60 do 89 ml/min) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. AUC i C_{max} były o 16% większe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 59 ml/min) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Nie ma danych dotyczących ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Zaburzenie czynności wątroby

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że AUC i C_{max} były o 5% większe u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny $\leq$ GGN i AspAT > GGN lub stężenie bilirubiny > 1 GGN do $\leq$ 1,5 GGN) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny $\leq$ GGN i AspAT $\leq$ GGN). AUC było o 17%, a C_{max} o 13% większe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny > 1,5 GGN do $\leq$ 3 GGN) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone i nie ma danych dotyczących ciężkich zaburzeń czynności wątroby.

Interakcje międzylekowe

Jednoczesne podanie osobom zdrowym pojedynczej dawki kapiwasertybu wynoszącej 400 mg po wielokrotnym podaniu leku zmniejszającego wydzielanie kwasu solnego w żołądku, rabeprazolu, w dawce 20 mg dwa razy na dobę przez 3 dni nie spowodowało klinicznie istotnych zmian ekspozycji na kapiwasertyb. Badania in vitro wykazały, że kapiwasertyb jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A4 i UGT2B7. Wyniki klinicznych badań interakcji międzylekowych (ang. *drug-drug interactions*, DDI) oceniających potencjalne DDI w oparciu o interakcje z enzymami

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Truqap® (kapiwasertyb)

Wskazanie

CYP3A4 (itakonazolem i enzalutamidem) zostały przedstawione w punkcie 4.5 powyżej. Nie przeprowadzono klinicznych badań DDI analizujących potencjalne DDI w oparciu o interakcje z enzymami UGT2B7.

W badaniach in vitro kapiwasertyb hamował aktywność enzymów metabolizujących CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 i UGT1A1 oraz indukował aktywność enzymów metabolizujących CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Kapiwasertyb hamował także aktywność transporterów lekowych BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 i MATE2K w badaniach in vitro. Wyniki klinicznego badania DDI analizującego potencjalne DDI w oparciu o interakcje z enzymami CYP3A4 (midazolamem) przedstawiono w punkcie 4.5 powyżej. Nie przeprowadzono klinicznych badań DDI analizujących potencjalne DDI w oparciu o interakcje z CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 i MATE2K.

- Produkt leczniczy TRUQAP® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatnim), HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej (patrz punkt 5.1 ChPL).

U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym produkt leczniczy TRUQAP® z fulwestrantem należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

U mężczyzn należy rozważyć podawanie agonisty LHRH zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami postępowania klinicznego.

Leczenie produktem TRUQAP® powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Pacjenci z ER-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi powinni zostać zakwalifikowani do leczenia produktem TRUQAP® na podstawie obecności co najmniej jednej zmiany w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, które należy oceniać odpowiednio do tego celu przeznaczonym testem z certyfikatem CE-IVD. Jeżeli test z certyfikatem CE-IVD nie jest dostępny, należy stosować inny zwalidowany test.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego TRUQAP® wynosi 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę przyjmowane w odstępach około 12 godzin (całkowita dawka dobową to 800 mg) przez 4 dni, po których następują 3 dni bez leczenia. Patrz Tabela 1.

Tabela 1 Schemat dawkowania produktu TRUQAP® w każdym tygodniu:

Dzień	1	2	3	4	5*	6*	7*
Rano	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	-	-	-
Wieczorem	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	-	-	-

* Bez przyjmowania leku w dniu 5, 6 i 7.

Produkt leczniczy TRUQAP® należy podawać jednocześnie z fulwestrantem. Zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane w 1., 15. i 29. dniu, a następnie raz na miesiąc. Aby uzyskać więcej informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) fulwestrantu.

Dawkowanie i sposób podawania

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki produktu TRUQAP® można ją przyjąć w ciągu 4 godzin od zwykłej pory przyjmowania produktu. Po upływie ponad 4 godzin dawkę tę należy pominąć. Następną dawkę produktu TRUQAP® należy przyjąć o zwykłej porze. Należy zachować co najmniej 8 godzin przerwy pomiędzy dawkami.

Wymioty

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Następną dawkę produktu TRUQAP® należy przyjąć o zwykłej porze.

Czas trwania leczenia

Leczenie kapiwasertybem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Dostosowanie dawki

Leczenie produktem TRUQAP® można przerwać w ramach postępowania z działaniami niepożądanymi i można rozważyć zmniejszenie dawki. Zmniejszenie dawki produktu TRUQAP® należy przeprowadzać zgodnie ze schematem podanym w Tabeli 2. Dawkę kapiwasertybu można zmniejszyć maksymalnie dwa razy. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki z powodu wystąpienia konkretnych działań niepożądanych przedstawiono w Tabelach 3-5.

Tabela 2 Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki produktu TRUQAP® z powodu działań niepożądanych

TRUQAP®	Dawka i schemat dawkowania	Liczba i moc tabletek
Dawka początkowa	400 mg dwa razy na dobę przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy	Dwie tabletki po 200 mg dwa razy na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	320 mg dwa razy na dobę przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy	Dwie tabletki po 160 mg dwa razy na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg dwa razy na dobę przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy	Jedna tabletki 200 mg dwa razy na dobę

Hiperglikemia

Tabela 3 Zalecana modyfikacja dawki produktu leczniczego TRUQAP® w przypadku hiperglikemii

Stopień nasilenia według CTCAE ^a i stężenie glukozy na czczo (FG) ^b przed przyjęciem dawki produktu TRUQAP®	Zalecenia ^c
Stopień 1. > GGN-160 mg/dl lub > GGN-8,9 mmol/l lub HbA1c > 7%	Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu TRUQAP®. Rozważyć rozpoczęcie lub zintensyfikowanie doustnego leczenia przeciwcukrzycowego ^d
Stopień 2. > 160-250 mg/dl lub > 8,9-13,9 mmol/l	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TRUQAP® i rozpocząć lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe. Jeśli poprawa do wartości ≤ 160 mg/dl (lub ≤ 8,9 mmol/l) nastąpi w ciągu 28 dni, wznowić stosowanie produktu TRUQAP® w tej samej dawce i utrzymać rozpoczęte lub zintensyfikowane leczenie przeciwcukrzycowe. Jeśli poprawa do wartości ≤ 160 mg/dl (lub ≤ 8,9 mmol/l) nastąpi po 28 dniach, wznowić leczenie produktem TRUQAP® w dawce o jeden poziom mniejszej oraz utrzymać rozpoczęte lub zintensyfikowane leczenie przeciwcukrzycowe.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Truqap® (kapiwasertyb)

Stopień 3.
> 250-500 mg/dl lub > 13,9-27,8 mmol/l

Wstrzymać stosowanie produktu TRUQAP® i skonsultować się z diabetologiem. Rozpocząć lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe. Rozważyć podanie dodatkowych leków przeciwcukrzycowych, takich jak insulina e , w zależności od wskazań klinicznych. Rozważyć nawodnienie dożylne i wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi. Jeśli FG zmniejszy się do wartości ≤ 160 mg/dl (lub ≤ 8,9 mmol/l) w ciągu 28 dni, wznowić stosowanie produktu TRUQAP® w dawce o jeden poziom mniejszej i utrzymać rozpoczęte lub zintensyfikowane leczenie przeciwcukrzycowe. Jeśli FG nie zmniejszy się do wartości ≤ 160 mg/dl (lub ≤ 8,9 mmol/l) w ciągu 28 dni po odpowiednim leczeniu, trwale zakończyć stosowanie produktu TRUQAP®.

Stopień 4.
> 500 mg/dl lub > 27,8 mmol/l

Wstrzymać stosowanie produktu TRUQAP® i skonsultować się z diabetologiem. Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie przeciwcukrzycowe. Rozważyć podawanie insuliny e , (dawkowanie i czas trwania leczenia w zależności od wskazań klinicznych), nawadnianie dożylne i wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi. Jeśli FG zmniejszy się do wartości ≤ 500 mg/dl (lub ≤ 27,8 mmol/l) w ciągu 24 godzin, należy postępować zgodnie z wytycznymi podanymi w tej tabeli dla właściwego stopnia nasilenia. Jeśli stężenie FG > 500 mg/dl (lub > 27,8 mmol/l) potwierdzi się po 24 godzinach, trwale zakończyć stosowanie produktu TRUQAP®.

a – Stopień nasilenia według NCI CTCAE wersja 4.03.

b – Należy także uwzględnić zwiększenie wartości HbA1c.

c – Dalsze zalecenia dotyczące monitorowania glikemii i innych parametrów metabolicznych, patrz punkt 4.4 ChPL.

d – Należy rozważyć konsultację z diabetologiem podczas dobierania leczenia przeciwcukrzycowego. Należy uwzględnić możliwość wystąpienia hipoglikemii po podaniu leku przeciwcukrzycowego w dniach bez podawania dawki produktu TRUQAP®. Pacjenci powinni także rozważyć konsultację z dietetykiem w celu wprowadzenia zmian w trybie życia, mogących zmniejszyć hiperglikemię (patrz punkt 4.4 ChPL). Metformina jest obecnie preferowanym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym rekomendowanym w przypadku wystąpienia hiperglikemii pojawiającej się u pacjentów uczestniczących w badaniach z kapiwasertybem. Dawkowanie i leczenie pacjentów otrzymujących metforminę w kombinacji z kapiwasertybem wymaga zachowania ostrożności. Z uwagi na możliwość interakcji metforminy z kapiwasertybem (wywołanej inhibicją transporterów nerkowych [np. OCT2] zaangażowanych w wydalanie metforminy) w trakcie równoległego przyjmowania kapiwasertybu i metforminy należy cotygodniowo monitorować kreatyninę po rozpoczęciu leczenia metforminą aż do trzech tygodni, a następnie pierwszego dnia każdego cyklu. Metforminę należy podawać wyłącznie w te dni, w które podaje się również kapiwasertyb (okres półtrwania kapiwasertybu wynosi około 8 godzin) i należy ją odstawić, gdy odstawia się leczenie kapiwasertybem, z wyjątkiem innych wskazań klinicznych.

e – Doświadczenie z pacjentami otrzymującymi insulinę podczas leczenia produktem TRUQAP® jest ograniczone.

Biegunka

Należy rozważyć wtórną profilaktykę u pacjentów z nawracającą biegunką (patrz punkt 4.4 ChPL).

Tabela 4 Zalecana modyfikacja dawki produktu TRUQAP® w przypadku biegunki

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Truqap® (kapiwasertyb)

Stopień nasilenia według CTCAE ^a	Zalecenia
Stopień 1.	Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu TRUQAP®. Rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe, zmaksymalizować leczenie wspomagające i monitorować w zależności od wskazań klinicznych.
Stopień 2.	Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe, monitorować pacjenta i w zależności od wskazań klinicznych przerwać stosowanie produktu TRUQAP® na maksymalnie 28 dni do ustąpienia biegunki do stopnia ≤ 1., a następnie wznowić podawanie produktu TRUQAP® w tej samej dawce lub w dawce o jeden poziom mniejszej, w zależności od wskazań klinicznych. Jeśli biegunka stopnia 2. utrzymuje się lub nawraca, utrzymać odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe i wznowić stosowanie produktu TRUQAP® w dawce o jeden poziom mniejszej, w zależności od wskazań klinicznych.
Stopień 3.	Przerwać stosowanie produktu TRUQAP®. Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe i monitorować w zależności od wskazań klinicznych. Jeśli nastąpi poprawa objawów do stopnia ≤ 1. w ciągu 28 dni, wznowić podawanie produktu TRUQAP® w dawce o jeden poziom mniejszej. Jeśli nie nastąpi poprawa objawów do stopnia ≤ 1. w ciągu 28 dni, trwale zakończyć stosowanie produktu TRUQAP®.
Stopień 4.	Trwale zakończyć stosowanie produktu TRUQAP®.

a – Stopień nasilenia według NCI CTCAE wersja 5.0.

Wysypka i inne polekowe reakcje skórne

Należy rozważyć konsultację z dermatologiem w przypadku wystąpienia polekowych reakcji skórnych wszystkich stopni, niezależnie od ich nasilenia. U pacjentów z uporczywą wysypką i (lub) wcześniejszym występowaniem wysypki stopnia 3., należy rozważyć profilaktykę wtórną polegającą na kontynuowaniu podawania doustnych leków przeciwhistaminowych i (lub) steroidów miejscowych (patrz punkt 4.4 ChPL).

Tabela 5 Zalecana modyfikacja dawki produktu TRUQAP® w przypadku wysypki i innych polekowych reakcji skórnych

Stopień nasilenia według CTCAE ^a	Zalecenia
Stopień 1.	Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu TRUQAP®. Rozpocząć stosowanie emolientów i rozważyć włączenie doustnych niesedatywnych leków przeciwhistaminowych, w zależności od wskazań klinicznych, aby opanować objawy.
Stopień 2.	Rozpocząć lub zintensyfikować miejscowe leczenie steroidami i rozważyć włączenie doustnych niesedatywnych leków przeciwhistaminowych. W przypadku braku poprawy w wyniku zastosowanego leczenia przerwać stosowanie produktu TRUQAP®. Wznowić w tej samej dawce po tym, jak wysypka stanie się tolerowana klinicznie.
Stopień 3.	Przerwać stosowanie produktu TRUQAP®. Rozpocząć odpowiednie leczenie dermatologiczne steroidami do stosowania miejscowego o średniej/dużej sile działania, doustnymi niesedatywnymi lekami przeciwhistaminowymi i (lub) steroidami o działaniu systemowym. Jeśli nastąpi poprawa objawów w ciągu 28 dni do stopnia ≤ 1., wznowić podawanie produktu TRUQAP® w dawce o jeden poziom mniejszej. Jeśli nie nastąpi poprawa objawów do stopnia ≤ 1. w ciągu 28 dni, trwale zakończyć stosowanie produktu TRUQAP®. U pacjentów z nawrotem niemożliwej do tolerowania wysypki stopnia ≥ 3. rozważyć trwałe zakończenie stosowania produktu TRUQAP®.
Stopień 4.	Trwale zakończyć stosowanie produktu TRUQAP®.

a – Stopień nasilenia według NCI CTCAE wersja 5.0.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Truqap® (kapiwasertyb)

Inne działania toksyczne

Tabela 6 Zalecana modyfikacja dawki i postępowanie w przypadku innych działań toksycznych (z wyłączeniem hiperglikemii, biegunki, wysypki i innych polekowych reakcji skórnych)

Stopień nasilenia według CTCAE ^a	Zalecenia
Stopień 1.	Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu TRUQAP®, rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować w zależności od wskazań klinicznych.
Stopień 2.	Przerwać stosowanie produktu TRUQAP® do czasu poprawy objawów do stopnia ≤ 1.
Stopień 3.	Przerwać stosowanie produktu TRUQAP® do czasu poprawy objawów do stopnia ≤ 1. Jeśli nastąpi poprawa objawów, wznowić podawanie produktu TRUQAP® w tej samej dawce lub w dawce o jeden poziom mniejszej, w zależności od wskazań klinicznych.
Stopień 4.	Trwale zakończyć stosowanie produktu TRUQAP®.

a – Stopień nasilenia według NCI CTCAE wersja 5.0.

Jednoczesne podawanie z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu TRUQAP® z silnymi inhibitorami CYP3A4. Jeśli jednoczesne podanie tych leków jest konieczne, dawkę produktu TRUQAP® należy zmniejszyć do 320 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 640 mg).

Dawkę produktu TRUQAP® należy zmniejszyć do 320 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 640 mg) podczas jednoczesnego podawania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.

Po odstawieniu silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A4 należy wznowić dawkowanie produktu TRUQAP® (po upływie 3 do 5 okresów półtrwania inhibitora), które było stosowane przed rozpoczęciem podawania silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A4.

Więcej informacji, patrz punkt 4.5 ChPL.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL). Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone.

Zaburzenie czynności nerek: Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Produkt leczniczy TRUQAP® nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie badano bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki u tych pacjentów (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenie czynności wątroby: Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dostępne dane są ograniczone; produkt leczniczy TRUQAP® powinien być podawany pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby tylko, jeśli korzyści przewyższają ryzyko i ci pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów toksyczności. Produkt leczniczy TRUQAP® nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ nie badano bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki u tych pacjentów (patrz punkt 5.2 ChPL).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Truqap® (kapiwasertyb)

Przeciwwskazania

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego TRUQAP® u dzieci w wieku 0-18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy TRUQAP® jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletki można przyjmować z pokarmem lub bez (patrz punkt 5.2 ChPL). Należy je połykać w całości, popijając wodą i nie należy ich żuć, rozgryzać, rozpuszczać ani dzielić. Nie należy połykać tabletki, która została wcześniej połamana, rozgnieciona lub w inny sposób naruszona, ponieważ takie metody przyjmowania nie były badane w badaniach klinicznych.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Hiperglikemia

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu TRUQAP® u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2 wymagających przyjmowania insuliny i (lub) u pacjentów z HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol) nie było badane, ponieważ pacjenci ci zostali wykluczeni z udziału w badaniu klinicznym III fazy. Do tego badania włączono 21 (5,9%) pacjentów w grupie otrzymującej TRUQAP® w skojarzeniu z fulwestrantem z HbA1c $\geq$ 6,5%. Hiperglikemia była częściej zgłaszana u pacjentów z wyjściowym HbA1c $\geq$ 6,5% (28,6% pacjentów) niż u tych z wyjściowym HbA1c $\geq$ 6,5% (28,6% pacjentów) niż u tych z wyjściowym HbA1c < 6,5% (15,4%). Ciężka hiperglikemia, związana z kwasicią ketonową, występowała u pacjentów leczonych produktem TRUQAP®. Pacjenci z cukrzycą w wywiadzie mogą wymagać intensyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego i powinni być ściśle monitorowani. Konsultacja z diabetologiem lub z osobą z fachowego personelu medycznego doświadczoną w leczeniu hiperglikemii jest rekomendowana u pacjentów z cukrzycą.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem TRUQAP® należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia hiperglikemii spowodowanej przyjmowaniem produktu TRUQAP® (patrz punkt 4.8 ChPL) oraz o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z osobą z fachowego personelu medycznego w przypadku wystąpienia objawów hiperglikemii (np. nadmiernego pragnienia, częstszego niż zwykle oddawania moczu lub oddawania większej niż zwykle ilości moczu bądź zwiększonego łaknienia z utratą masy ciała). Przed rozpoczęciem leczenia kapiwasertybem u pacjentów należy oznaczyć stężenie glukozy we krwi na czczo (FG) i stężenie HbA1c, a następnie powtarzać te oznaczenia regularnie podczas leczenia (Tabela 7).

Tabela 7 Harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo i stężenia HbA1c

	Zalecany harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo oraz stężenia HbA1c u wszystkich pacjentów leczonych produktem TRUQAP®	Zalecany harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo oraz stężenia HbA1c u pacjentów z cukrzycą, leczonych produktem TRUQAP® ¹
W czasie badań przesiewowych przed rozpoczęciem leczenia produktem TRUQAP®	Oznaczyć stężenie glukozy w osoczu na czczo i stężenie HbA1c oraz zoptymalizować stężenie glukozy we krwi u pacjenta (patrz Tabela 3).	
Po rozpoczęciu leczenia produktem TRUQAP®	Monitorować stężenie glukozy na czczo w tygodniu 1., 2., 4., 6. i 8. po rozpoczęciu leczenia, a następnie co miesiąc.	Należy monitorować/pacjent powinien samodzielnie monitorować stężenie glukozy na czczo codziennie w pierwszych 2

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z $\geq$ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Truqap® (kapiwasertyb)

	pierwszych 4 tygodni, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia, zgodnie z zaleceniami fachowego personelu medycznego* .	tygodniach leczenia. Następnie, należy kontynuować monitorowanie stężenia glukozy na czczo tak często, jak to konieczne w ramach postępowania z hiperglikemią, zgodnie z zaleceniami fachowego personelu medycznego* .
	Stężenie HbA1c należy kontrolować co 3 miesiące.	
Jeśli wystąpi hiperglikemia po rozpoczęciu leczenia produktem TRUQAP®	Należy monitorować stężenie glukozy na czczo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (co najmniej dwa razy w tygodniu, tj. w dni rozpoczęcia i zakończenia leczenia kapiwasertybem) do czasu obniżenia się stężenia glukozy na czczo do poziomów wyjściowych. Zaleca się udzielanie pacjentom porad dotyczących zmiany stylu życia. Należy rozważyć konsultację z fachowym personelem medycznym mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii. W zależności od ciężkości hiperglikemii, dawkowanie produktu TRUQAP® można przerwać, zredukować lub trwale zakończyć (patrz punkt 4.2, Tabela 3).	
	W czasie stosowania leku przeciwcukrzycowego należy nadal kontrolować stężenie glukozy na czczo co najmniej raz w tygodniu przez 2 miesiące, a następnie raz na dwa tygodnie lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.	

*- Monitorowanie stężenia glukozy należy zawsze wykonywać na polecenie lekarza w zależności od wskazań klinicznych. 1 Częstsze badanie stężenia glukozy na czczo jest wymagane u pacjentów z cukrzycą w wywiadzie, u pacjentów bez cukrzycy w wywiadzie i wykazujących FG >GGN 160 mg/dl (>GGN 8,9 mmol/l) podczas leczenia, u pacjentów stosujących jednocześnie kortykosteroidy lub u osób ze współistniejącymi zakażeniami lub w innych stanach, które mogą wymagać wzmożonej kontroli glikemii, aby zapobiec pogorszeniu się zaburzeń metabolizmu glukozy i potencjalnym powikłaniom, jakim jest cukrzycowa kwasica ketonowa. U tych pacjentów oprócz FG zaleca się monitorowanie HbA1c, ciał ketonowych (najlepiej we krwi) i innych parametrów metabolicznych (zgodnie ze wskazaniami).

Biegunka

Biegunkę zgłaszano u większości pacjentów leczonych produktem TRUQAP® (patrz punkt 4.8 ChPL). Kliniczne następstwa biegunki mogą obejmować odwodnienie, hipokaliemię i ostre uszkodzenie nerek, które były zgłaszane, wraz z zaburzeniami rytmu serca (z hipokaliemią jako czynnikiem ryzyka), podczas leczenia produktem TRUQAP®. W zależności od nasilenia biegunki podawanie produktu TRUQAP® może zostać przerwane, zmniejszone lub całkowicie zakończone (patrz punkt 4.2 ChPL, Tabela 4 powyżej). Należy doradzić pacjentom, by rozpoczęli przyjmowanie leków przeciwbiegunkowych po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki i aby zwiększyli doustną podaż płynów, jeśli objawy biegunki wystąpią podczas przyjmowania produktu TRUQAP®. U pacjentów z biegunką konieczne jest utrzymanie prawidłowej wolemii i równowagi elektrolitowej, aby uniknąć powikłań związanych z hipowolemią i małym stężeniem elektrolitów.

Wysypka i inne polekowe reakcje skórne

U pacjentów otrzymujących TRUQAP® zgłaszano polekowe reakcje skórne, w tym rumień wielopostaciowy i uogólnione złuszczone zapalenie skóry (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów wysypki lub zapalenia skóry, a w zależności od nasilenia polekowych reakcji skórnych dawkowanie można przerwać, zmniejszyć lub trwale zakończyć (patrz punkt 4.2 ChPL, Tabela 5 powyżej). Zaleca się konsultację z dermatologiem na wczesnym etapie występowania tych reakcji, aby zwiększyć precyzję rozpoznania i ustalić odpowiednie postępowanie.

Pacjenci wykluczeni z badania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego nie było badane u pacjentów z objawowym zajęciem narządów trzewnych. Pacjenci z występowaniem w wywiadzie klinicznie istotnej choroby serca, w tym QTcF > 470 ms, wszelkich czynników zwiększających ryzyko

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Truqap® (kapiwasertyb)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	wydłużenia QTc lub ryzyko wystąpienia arytmii bądź ryzyko zaburzeń czynności serca lub pacjenci ze współistniejącą cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2 wymagający przyjmowania insuliny oraz pacjenci z HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol) byli wykluczeni z badania CAPItello-291. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt TRUQAP® tym pacjentom.\
	Inne produkty lecznicze Jednoczesne podawanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z produktem TRUQAP® może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na kapiwasertyb, a w konsekwencji do większego ryzyka wystąpienia działań toksycznych. Patrz punkt 4.2 ChPL, aby zapoznać się z modyfikacjami dawki produktu TRUQAP® podczas jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4. I przeciwnie: jednoczesne podawanie silnych i umiarkowanych induktorów CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na kapiwasertyb. Należy unikać jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych induktorów CYP3A4 z produktem leczniczym TRUQAP®.
	Zawartość sodu Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.
	Leczenie produktem TRUQAP® powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

4.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Truqap® nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 18/09/2024). Fulwestrant jest finansowany ze środków publicznych; opis jego finansowania przedstawiono w załącznikach 11.3. i 11.6.1.1.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

5 Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy Truqap® jest zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatnim), HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej (*ChPL TRUQAP® 2024*). U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym produkt leczniczy Truqap® z fulwestrantem należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). U mężczyzn należy rozważyć podawanie agonisty LHRH zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami postępowania klinicznego.

Wnioskowany program lekowy zakłada finansowanie leczenia kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem jako terapii stosowanej w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z co najmniej jedną zmianą w genach: *PIK3CA* lub *AKT1* lub *PTEN*, w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia, po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z lub bez inhibitorów CDK 4/6. Kryteria kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym programie muszą być spełnione łącznie i obejmują:

1. wiek 18 lat i powyżej;
2. potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:
 - a. rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)lub
 - b. miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
3. udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
4. udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik -/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
5. udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: *PIK3CA* lub *AKT1* lub *PTEN*;
6. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
7. stan przed-, około- lub pomenopauzalny u kobiet albo mężczyźni;

8. sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
9. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
10. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
11. nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;
12. nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);
13. w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

Wnioskowane kryteria refundacyjne stanowią uszczegółowienie kryteriów rejestracyjnych.

6 Liczebność populacji docelowej

W oszacowaniu liczebności pacjentów kwalifikujących się do zastosowania produktu Truqap® (kapiwasertyb) w terapii skojarzonej z fulwestrantem, w ramach wnioskowanego programu lekowego, posłużono się polskimi danymi KRN, dotyczącymi zachorowalności na raka piersi, a także publikowanymi badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi, które odnaleziono w ramach szybkiego przeglądu.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego „B.9. FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (projekt opisu programu przedstawiono w Załączniku 11.5), wśród głównych kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach programu należy wymienić:

- wiek 18 lat i powyżej;
- potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:
 - rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub
 - miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
- udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
- udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik -/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: *PIK3CA* lub *AKT1* lub *PTEN*;
- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG.

Poszczególne etapy oszacowania liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do stosowania terapii CAPI + FULV przedstawiono w tabeli poniżej. Oszacowanie liczebności populacji przedstawiono dla bieżącego roku kalendarzowego (2024 r.).

Tabela 18. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla terapii Truqap® (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem – prognoza na 2024 rok.

Kryterium	%	Liczebność	Źródło/komentarz
Zachorowalność na raka piersi	-	22 533	KRN 2024, prognozowana roczna liczba zachorowań na raka piersi w Polsce
Rak zaawansowany (aBC) w momencie diagnozy	■	■	Paszko 2019
Progresja z wczesnego do zaawansowanego (aBC) stadium	■	■	Wang 2024, Sheffield 2022, Wang 2019, Riggio 2020, Vitko 2023 (średnia z zakresu 20-30%)
Stadium zaawansowane (aBC) łącznie (<i>de novo</i> + wznowa)	■	■	Obliczenia na podstawie powyższych danych (% chorych z aBC w momencie diagnozy i % chorych z progresją)
Podtyp HR+/HER2-	■	■	Cancer Stat Facts
1 linia leczenia	100%	■	Założenie własne
1-> 2 linia leczenia	■	■	Hartkopf 2024
uprzednia hormonoterapia (przed 2 linią leczenia)	100,0%	■	Założenie własne
plus 1 i 3 linia leczenia (% 2 linii)	■	■	Badanie CAPItello- 291 (Turner 2023)
1-3 linia leczenia	I	■	Suma powyższych (liczby chorych leczonych uprzednio HT i % 2. linii)
% testowanych w kierunku obecności zmian w genach PIK3CA/AKT1/PTEN	■	■	Założenie własne
potwierdzenie co najmniej jednej zmiany w genach PIK3CA/AKT1/PTEN	■	■	Średnia z badań Bhave 2024, Li 2018 (dane z analizy i The Cancer Genome Atlas), Park 2024, Turner 2023
Liczebność populacji docelowej	I	■	-

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, liczebność populacji docelowej chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii, wynosi ■■■■■. Liczebność tę należy traktować jako maksymalny potencjał dla wnioskowanej technologii, przy założeniu 100% testowania w kierunku obecności zmian w genach PIK3CA/AKT1/PTEN.

7 Rekomendacji agencji HTA

7.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Truqap® nie podlegał ocenie przed AOTMiT.

7.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Truqap® w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC);*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono draft pozytywnej warunkowej rekomendacji refundacyjnej opublikowanej przez CADTH (*CADTH 2024*) oraz rekomendację negatywną dotyczącą wczesnego, porejestacyjnego udostępnienia terapii wydaną przez HAS (*HAS 2024*). Ponadto odnaleziono informację o toczących się procesach oceny przed NICE (*NICE 2024*), NCPE (*NCPE 2024*).

Data ostatniego wyszukiwania: 23.10.2024 r.

Tabela 19. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Truqap® w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2024	pozytywna, warunkowa [draft]	Wskazanie: w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi, z co najmniej jedną zmianą w genach <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> , po progresji choroby po co najmniej jednym schemacie leczenia opartym na hormonoterapii w leczeniu stadium przerzutowego lub z nawrotem w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii uzupełniającej (CADTH 2024).
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2024	negatywna, dot. wczesnego porejestacyjnego dostępu do terapii	Wskazanie: w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, ER-dodatniego, HER2-ujemnego, z co najmniej jedną zmianą genu <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> , po nawrocie lub progresji w trakcie lub po leczeniu hormonalnym (HAS 2024).
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)		ocena w toku	Wskazanie: w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego po zastosowaniu hormonoterapii. Planowana data zakończenia oceny: 5 marca 2025 r. (NICE 2024).
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	–	ocena w toku	Wskazanie: w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi, z co najmniej jedną zmianą w genach <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> , po progresji choroby lub z nawrotem po hormonoterapii (NCPE 2024).
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)	–	–	–
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	–	–	–
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	–	–	–
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	–	–	–
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	–	–	–

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormono zależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Kanadyjska agencja CADTH zaleca objęcie refundacją kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi, z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po progresji choroby po co najmniej jednym schemacie leczenia opartym na hormonoterapii w leczeniu stadium przerzutowego lub z nawrotem w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii uzupełniającej, ale tylko po spełnieniu warunków wymienionych w tabeli poniżej (CADTH 2024).

Tabela 20. Warunki objęcia refundacją leku Truqap® wg draftu rekomendacji CADTH (CADTH 2024).

Kryteria refundacyjne	Uzasadnienie	Warunki wdrożenia
Rozpoczęcie leczenia		
1. Kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem powinien być refundowany u dorosłych w wieku 18 lat lub starszych, którzy spełniają wszystkie następujące kryteria:		Zmiany genu <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> można wykryć poprzez badania genomowe komórek nowotworowych. Dostępnych jest wiele technik badań, takich jak reakcja łańcuchowa polimerazy, NGS i sekwencjonowanie Sangera. NGS jest preferowaną technologią ze względu na wyższą czułość i możliwość jednoczesnego badania wielu genów. Do badań można wykorzystać próbki tkanek pobrane w ramach rutynowej opieki diagnostycznej (np. biopsja tkanki, biopsja płynna). Badanie w kierunku zmian genu <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> można przeprowadzić w momencie diagnozy przerzutów.
1.1. z udokumentowaną diagnozą HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi	W badaniu CAPitello-291 leczenie kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem wykazało korzyść kliniczną u dorosłych chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z jedną lub więcej zmianami genu <i>PIK3CA</i> , <i>AKT1</i> lub <i>PTEN</i> po progresji na co najmniej jednym schemacie opartym na terapii hormonalnej w leczeniu przerzutowym lub nawrocie w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej. Pacjenci musieli mieć stan sprawności ECOG lub WHO 0 lub 1. Do badania włączano mężczyzn i 7 z 708 pacjentów włączonych do badania było płci męskiej.	
1.2. z potwierdzoną zmianą w obrębie genu <i>PIK3CA</i> , <i>AKT1</i> lub <i>PTEN</i>		
1.3. którzy otrzymali co najmniej jedną linię terapii hormonalnej w leczeniu przerzutowym lub wystąpiła u nich progresja podczas adjuwantowej terapii hormonalnej lub w ciągu 12 miesięcy od terapii hormonalnej		
1.4. o dobrym stanie sprawności		
2. Nie należy rozpoczynać leczenia kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię fulwestrantem, więcej niż 2 linie terapii hormonalnej lub więcej niż 1 linię chemioterapii w leczeniu przerzutowym.	Z badania CAPitello-291 wykluczono pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię fulwestrantem, więcej niż 2 linie terapii hormonalnej lub więcej niż 1 linię chemioterapii w leczeniu przerzutowym.	—
Przerwanie leczenia		
3. Leczenie kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem należy przerwać w przypadku wystąpienia któregoś z poniższych, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej:	W badaniu CAPitello-291 leczenie kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem było podawane do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.	—
3.1. progresja choroby		
3.2. nieakceptowalna toksyczność		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonoależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Kryteria refundacyjne	Uzasadnienie	Warunki wdrożenia
4. Kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem powinien być podawany przez pracowników służby zdrowia doświadczonych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w ośrodkach leczniczych posiadających odpowiednie zasoby medyczne i personel do zarządzania toksycznością.	Działanie to ma na celu zapewnienie, że Kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem będzie przepisywany tylko odpowiednim pacjentom, a zdarzenia niepożądane będą zarządzane w optymalny i terminowy sposób.	–
5. Leczenie kapiwasertybem powinno być refundowane wyłącznie w skojarzeniu z fulwestrantem.	Nie ma danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem i z dodatkowymi lekami przeciwnowotworowymi, ani gdy kapiwasertyb jest stosowany w monoterapii w leczeniu drugiej linii HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z jedną lub więcej zmianami genu <i>PIK3CA</i> , <i>AKT1</i> , <i>PTEN</i> .	–
Cena leku/terapii		
6. Konieczne jest obniżenie ceny kapiwasertybu.	ICER dla terapii skojarzonej kapiwasertyb + fulwestrant wynosi 221 165 dolarów/ QALY w porównaniu z monoterapią hormonalną. Wymagana byłaby redukcja ceny o 85%, aby kapiwasertyb osiągnął ICER wynoszący 50 000 dolarów / QALY w porównaniu z monoterapią hormonalną. Efektywność kosztowa w porównaniu z chemioterapią i ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestanem nie mogła zostać ustalona ze względu na niepewności związane z dowodami pośrednimi. W związku z tym, większe obniżki cen mogą być konieczne, aby zapewnić efektywność kosztową w porównaniu z tymi istotnymi komparatorami.	–
Wykonalność rozpoczęcia refundacji		
7. Należy odnieść się do wykonalności rozpoczęcia refundacji leczenia kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem.	Przy zgłoszonej cenie inkrementalny wpływ na budżet terapii skojarzonej kapiwasertyb + fulwestrant może być większy niż 40 milionów dolarów w latach 2 i 3, w zależności od liczby pacjentów, którzy zostaną poddani badaniom.	–
8. Należy odnieść się do organizacyjnej wykonalności przeprowadzania badań w kierunku zmian genu <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> .	Badania w kierunku zmian genu <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> są wymagane do określenia kwalifikowalności do leczenia skojarzonego kapiwasertyb + fulwestrant. Eksperci kliniczni wskazali, że wdrożenie badań w kierunku zmian <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> będzie miało znaczący wpływ na budżet.	–

Francuska agencja HAS odmówiła autoryzacji wczesnego dostępu dla leku Truqap® stosowanego w skojarzeniu z połączeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, ER-dodatniego, HER2-ujemnego, z co najmniej jedną zmianą genu *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po leczeniu hormonalnym (HAS 2024).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormono zależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

W wyniku szybkiego (*rapid*) przeglądu dowodów dla leku Truqap® stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi, z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po progresji choroby lub z nawrotem po hormonoterapii irlandzka agencja HTA zarekomendowała wykonanie pełnej HTA w celu określenia efektywności klinicznej i kosztowej terapii w porównaniu do obecnego standard postępowania (NCPE 2024).

8 Dobór komparatorów

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

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

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają finansowanie terapii kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach programu lekowego jako terapii stosowanej w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z co najmniej jedną zmianą w genach: *PIK3CA* lub *AKT1* lub *PTEN* w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia, po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego.

W populacji chorych, u których stwierdza się mutację genu *PIK3CA* obecnie rekomendowane jest zastosowanie leczenia alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem. Skojarzenie to jest obecnie refundowane w warunkach polskich w populacji z mutacją *PIK3CA* w I lub II linii leczenia, co pozycjonuje ten lek w schemacie leczenia w miejscu zbliżonym do wnioskowanych warunków refundacji dla leku Truqap®. Z uwagi na powyższe, kierując się faktem udostępnienia skojarzenia lekowego alpelisyb + fulwestrant w zbliżonej populacji refundacyjnej do wnioskowanej dla ocenianej interwencji należy uznać, że **skojarzenie alpelisyb z fulwestrantem stanowią właściwe główne komparatory w ocenianej populacji w przypadku chorych z mutacją genu *PIK3CA***. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, że wskazania refundacyjne dla skojarzenia alpelisyb + fulwestrant wynikają bezpośrednio z kryteriów włączenia do badania rejestracyjnego (*SOLAR-1*), tj. wymagana jest progresja lub nawrót w trakcie lub po zakończeniu leczenia inhibitorem aromatazy, a nie z przyznanego mu dopuszczenia do obrotu (tj. ogólnie po terapii hormonalnej). Z kolei wnioskowane warunki refundacji leku Truqap® w pełni odpowiadają kryteriom dopuszczenia do obrotu, czyli są szersze niż populacja badania rejestracyjnego (*CAPItello-291*, gdzie wymagano wcześniejszego leczenia inhibitorem aromatazy) – dopuszczenie do obrotu zakłada umożliwienia leczenia ogólnie po terapii hormonalnej. Z uwagi na powyższe, w przypadku chorych z mutacją genu *PIK3CA* rozszerzenie dla kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem obejmuje dalszą (III) linię leczenia,

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

możliwość zastosowania po jakiegokolwiek hormonoterapii (nie tylko po IA) oraz możliwość zastosowania u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym (alpelisyb może być stosowany tylko u pacjentek w wieku pomenopauzalnym). Dalsze rozszerzenie wskazań w porównaniu do alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem obejmuje chorych z co najmniej jedną zmianą w genach *AKT1* lub *PTEN*.

W leczeniu uzupełniającym HT stosuje się objęte refundacją: tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy (IA) — anastrozol i letrozol. U pacjentek przed menopauzą podaje się tamoksyfen, a chorych, u których w trakcie leczenia tamoksyfenem doszło do potwierdzonej biochemicznie menopauzy, można kontynuować HT z zastosowaniem IA. W okołoperacyjnej HT u chorych po menopauzie stosuje się zarówno tamoksyfen, jak i IA. Wytyczne podkreślają jednak, że w porównaniu z tamoksyfenem stosowanie IA wiąże się z nieznacznie mniejszym ryzykiem nawrotu i zaleca się, aby u chorych z podwyższonym ryzykiem leki z tej grupy stanowiły przynajmniej część pooperacyjnej HT (*PTOK 2020*). Zatem biorąc pod uwagę wieloletni przebieg raka wczesnego, pacjentki kontynuujące kolejną hormonoterapię na etapie choroby zaawansowanej (a zwłaszcza w jej dalszych liniach choroby zaawansowanej) będą już przeleczone IA i kolejną opcją terapeutyczną wśród hormonoterapii będzie właśnie fulwestrant, jako podstawowy komparator. Wytyczne wskazują, że u chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej HT tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii można zastosować fulwestrant lub IA w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6, a u chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 lub tamoksyfen (*PTOK 2020*).

U chorych na rozlanego raka piersi z cechą HR+ najczęściej stosuje się HT, ewentualnie w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6. U kobiet przed menopauzą zaleca się podobną HT jak u chorych po menopauzie, przy czym w tej grupie konieczne jest uzyskanie skutecznego zahamowania czynności jajników. U chorych przed menopauzą kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna (analog GnRH) hamuje mitogenne działanie estrogenu oraz pozwala rozszerzyć zakres HT o leki stosowane u chorych po menopauzie; z tego powodu kastracja powinna być integralną częścią postępowania u wszystkich chorych w tej grupie. Pozostałe leki stosowane w HT zaawansowanego raka piersi obejmują tamoksyfen, IA i fulwestrant, a w kolejnych liniach HT — octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (*PTOK 2020*). W I linii leczenia zaawansowanego raka piersi HR+/HER2– można zastosować tamoksyfen, a u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy — fulwestrant, IA oraz skojarzenie IA lub fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (*PTOK 2020*). Finansowaniem w dalszych liniach hormonoterapii mogą być objęte także inne substancje wskazywane przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania tj. octan

megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny. Jednak ich zastosowanie ma miejsce w sekwencji leczenia po fulwestrancie, a skoro oceniana terapia wymaga możliwości leczenia fulwestrantem (kapiwasertybem jest dodany do tej hormonoterapii), nie stanowią one właściwego komparatora. W programie lekowym inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy są finansowane w pierwszej lub drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej; a inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej oraz (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w drugiej linii leczenia. Wytyczne wskazują, że znamienne wydłużenie PFS (i w części badań OS) w I i II linii HT umożliwia dodanie do IA lub fulwestrantu jednego z inhibitorów cyklinozależnych kinaz 4/6 (CDK4/6) — palbocyklibu, rybocyklibu czy abemacyklibu. Zatem chora rozpoczynające *de novo* leczenie choroby zaawansowanej w I linii otrzyma w optymalnej ścieżce terapeutycznej inhibitor CDK4/6 z hormonoterapią, a dopiero w kolejnej kapiwasertyb dodany do fulwestrantu. W III linii leczenia nie można już zastosować inhibitorów CDK4/6, zatem jedyną opcją będzie hormonoterapia – fulwestrant.

Wytyczne wyraźnie wskazują, że u chorych na rozlanego raka piersi z cechą HR+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów miękkich (tzw. *visceral crisis*), na przykład *lymphangiosis carcinomatosa*, a w pierwszej kolejności należy zastosować leczenie oparte na HT (PTOK 2020). A skoro kapiwasertyb jest dodany do hormonoterapii, chemioterapia nie stanowi właściwego komparatora (ponadto obecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia stanowi kryterium wykluczające z programu lekowego).

Biorąc pod uwagę powyższe, w populacjach nieobjętych finansowaniem alpelisybu z fulwestrantem (zmiana tylko w genach *AKT1* lub *PTEN*, wcześniejsza hormonoterapia nieobejmująca IA, III linia leczenia, stan przed- lub okołomenopauzalny) jako komparatory należy wskazać, w zależności od wcześniej zastosowanej terapii – hormonoterapię (fulwestrant, letrozol, anastrozol, eksemestan – w przypadku chorych przed menopauzą z kastracją chirurgiczną lub farmakologiczną – lub tamoksyfen). Przy czym uwzględniając sekwencyjność hormonoterapii i konieczność dołączenia kapiwasertybu do fulwestrantu, jako główny komparator (reprezentatywny dla całej grupy leków) wśród hormonoterapii należy wskazać **fuwestrant**. Należy tu także podkreślić ograniczone możliwości porównania z innymi hormonoterapiami – przede wszystkim inhibitorami aromatazy – w badaniu *CAPitello-291* (jak i w innych z grupą kontrolną) kryterium włączenia było uprzednie zastosowanie inhibitorów aromatazy (progresja w czasie leczenia na etapie choroby zaawansowanej lub w trakcie lub w okresie do 12 miesięcy od zakończenia leczenia

adjuwantowego) – co uniemożliwia porównanie pośrednie z tą grupą leków (ponadto w badaniach dla IA w porównaniu pośrednim konieczne byłoby wyróżnienie wyników dla podgrupy z co najmniej jedną zmianą w genach: *PIK3CA* lub *AKT1* lub *PTEN*). Natomiast zgodnie z wytycznymi tamoksyfen będzie ewentualnie stosowany zazwyczaj jako pierwsza hormonoterapia w sekwencji, zwłaszcza u osób przed menopauzą (należy tu pamiętać także o wskazaniu w wytycznych na IA jako na leczenie o wyższej skuteczności).

Natomiast w przypadku skojarzenia inhibitorów CDK4/6 z fulwestrantem lub IA, które to można wskazać jako komparator przede wszystkim w populacji nieobjętej obecnie finansowaniem alpelisybu z fulwestrantem (czyli ze zmianą tylko w genach *AKT1* lub *PTEN*, bez zmiany w *PIK3CA*) należy uznać, że zgodnie z zapisami programu lekowego oraz wytycznymi są i będą stosowane w pierwszej kolejności, tj. w I ewentualnie II linii leczenia, przed terapią skojarzoną kapiwasertyb + fulwestrant, która to w pierwszej linii będzie stosowana w przypadku wcześniejszego zastosowania inhibitorów CDK4/6 w ramach terapii adjuwantowej (aktualnie finansowanej przez pacjentki) bądź w przypadku niemożności ich zastosowania. Ponadto dostępne dane również w tym przypadku ograniczają wiarygodną ocenę porównawczą. W badaniu *CAPItello-291*, w populacji ze zmianami w genach na ścieżce sygnałowej AKT, około 72% otrzymało wcześniej inhibitory CDK4/6, co dodatkowo potwierdza ugruntowaną pozycję tej grupy leków w pierwszej linii leczenia. Istotnym jest również, że chorych ze zmianami tylko w *AKT1* lub *PTEN* było łącznie tylko 70 (z czego przypuszczalnie tylko 13 nie było leczonych uprzednio inhibitorami CDK4/6, nie przedstawiono także wyników szczegółowych w tej podgrupie), zatem brak jest możliwości wykorzystania tych danych do porównania pośredniego (w drugim badaniu z grupą kontrolną *FAKTION* nie wyróżniono wyników w podgrupach ze względu na te konkretne markery genetyczne). Ponadto w badaniach dla inhibitorów CDK4/6 musiałyby być dostępne dane dla podgrupy ze zmianami tylko w genach *AKT1* lub *PTEN*.

Podsumowując jako właściwy komparator w populacji ze zmianami w genie *PIK3CA* w zakresie kryteriów obecnego programu lekowego należy wskazać **alpelisyb z fulwestrantem**. W pozostałych populacjach nieobjętych finansowaniem dla alpelisybu z fulwestrantem (zmiana tylko w genach *AKT1* lub *PTEN*, wcześniejsza hormonoterapia nieobejmująca IA, III linia leczenia, stan przed- lub okołomenopauzalny) jako główny komparator należy wskazać **fulwestrant**, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, dostępność danych oraz fakt, że kapiwasertyb jest leczeniem dodanym do hormonoterapii fulwestrantem. Należy również ocenić możliwość wiarygodnego porównania z pełnym zakresem komparatorów, czyli

hormonoterapią (letrozol, anastrozol, eksemestan, lub tamoksyfen) z lub bez skojarzenia z inhibitorami cyklinozależnych kinaz 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib).

Dodatkowo należy zauważyć, że w AWA dla leku Piqray ocenianego w zbliżonej do leku Truqap® populacji refundacyjnej ankietowany ekspert kliniczny wskazywał, że w polskiej praktyce klinicznej najczęściej stosowaną HT jest fulwestrant lub skojarzenie inhibitora CDK4/6 z fulwestrantem. Ostatecznie jednak Analitycy AOTMiT wskazali, że wybór fulwestrantu reprezentującego HT jako jedyne komparatora był prawidłowy (AWA *Pigray 2021*), pomimo, że w badaniu *SOLAR-1* tylko około 5-6% chorych otrzymało uprzednio inhibitory CDK4/6 i istniała szersza możliwość porównania pośredniego z tymi lekami.

9 Dobór punktów końcowych

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

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

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

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

W analizie ekonomicznej jako jednostkę wyników zdrowotnych należy zastosować lata życia skorygowane o jakość (QALYs, z ang. *Quality Adjusted Life Years*) – miarę efektu zdrowotnego rekomendowaną

przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorzy (AOTMiT 2016).

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

Tabela 21. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

10 Zakres analiz

10.1 Analiza kliniczna

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

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

Tabela 22. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek 18 lat i powyżej; - potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: - rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania), lub - miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub nie możliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); - udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;	- wczesny rak piersi; - brak ekspresji receptorów steroidowych; - nadekspresja/amplifikacja receptora HER2; - obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL; - obecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia; - obecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); - dopuszczano badania prowadzone w populacji bez względu na

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormono zależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); • udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: <i>PIK3CA</i> lub <i>AKT1</i> lub <i>PTEN</i>; • możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; • stan przed-, około- lub pomonopauzalny u kobiet albo mężczyźni; • sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG	obecność wymaganych markerów genetycznych, pod warunkiem wyróżnienia wyników ze względu na obecność zmian w genach: <i>PIK3CA</i> lub <i>AKT1</i> lub <i>PTEN</i>
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	• kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestranem (CAPI+FULV) stosowany zgodnie z aktualną ChPL w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia choroby zaawansowanej	• kapiwasertyb stosowany w monoterapii lub w dawkowaniu niezgodnym z aktualną ChPL lub stosowany poza pierwszą lub drugą lub trzecią linią leczenia choroby zaawansowanej
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	• komparator główny: alpelisyb z fulwestranem, fulwestrant • komparatory dodatkowe: hormonoterapia (letrozol, anastrozol, eksemestan, lub tamoksyfen) z lub bez skojarzenia z inhibitorami cyklozależnych kinaz 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib)	• komparatory inne niż zdefiniowane np. chemioterapia (CHT)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	• skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do progresji choroby (TTP), czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TNT), jakość życia chorych; • bezpieczeństwo	• punkty końcowe eksploracyjne lub o nieustalonym znaczeniu klinicznym
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	• CAPI+FULV: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne	• badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • opisy przypadków, serie przypadków • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestranem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo • porównanie pośrednie przez wspólny komparator – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające stworzenie sieci porównania, w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	

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

10.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Truqap® w populacji docelowej określonej we wniosku.

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

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Truqap® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Truqap® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Truqap® jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Truqap® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na HR-dodatniego, HER-ujemnego raka piersi.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Truqap®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia HR-dodatniego, HER-ujemnego raka piersi.

Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

11 Załączniki

11.1 Klasyfikacja ICD-11 i ICD-11 nowotworu złośliwego piersi

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

Tabela 23. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2019).

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

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

Tabela 24. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (ICD-11 2024).

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

ICD-11	Rozpoznanie
2C64	Lity rak brodawkowy piersi z cechami inwazji
2C65	Zespół dziedzicznego raka sutka i jajnika
2C6Y	Inne, specyficzne nowotwory złośliwe piersi
2C6Z	Złośliwe nowotwory piersi niespecyficzne

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

Tabela 25. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca umiejscowienia guza (ICD-11 2024).

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

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

Tabela 26. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
Minister Zdrowia, 2024 r. (MZ 06/09/2024)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Zgodnie z klasyfikacją NCCN, którą opisano poniżej.
Polskie Towarzystwo Onkologii Praktycznej (PTOK), 2020 r. (PTOK 2020)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano brak finansowania ze środków zewnętrznych.	Jakość naukowych dowodów: - I- Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności; - II- Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością; - III- Prospektywne badania kohortowe; - IV- Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; - V — Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów; Siła zaleceń: 1- Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jedno-myślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego; 2A- Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jedno-myślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego; 2B- Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego;
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024 r. (NCCN 5.2024)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Kategoria dowodów 1 – w oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2A – w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2B – opierając się na dowodach niższego poziomu, NCCN zgadza się, że interwencja jest odpowiednia;

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
			3 – opierając się na jakimkolwiek poziomie dowodów, NCCN nie zgadza się, że interwencja jest odpowiednia
American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2024 (ASCO 2024, ASCO 2024a)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Jakość dowodów: - Wysoka- Jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu. - Umiarkowana- Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdopodobny efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różne. - Niska- Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu. - Bardzo niska- Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdopodobnie prawdziwy efekt będzie znacząco różny od oszacowanego efektu. Siła zalecenia: - Silne- W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), 2024 (AGO 2024, AGO 2024a)	Nie przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Poziom dowodów (LoE, z ang. Oxford Levels of Evidence): 1a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań RCT; 1b – dowody z badań RCT (z wąskim przedziałem ufności); 1c – wszystko lub nic; 2a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań kohortowych; 2b – dowody z badań kohortowych (w tym z badań RCT niskiej jakości); 2c – dowody z badań (z ang. „outcomes” reaserch); 3a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych; 3b – dowody z badań kliniczno-kontrolnych; 4 – dowody z serii przypadków (oraz badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych niskiej jakości); 5 – opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji w skali Oxford (GR): - A – spójne badania na poziomie 1; 2 – spójne badania poziomu 2 lub 3 albo ekstrapolowane badania z poziomu 1; - C – badania 4 poziomu albo ekstrapolowane badania z poziomu 2 lub 3; - D – badania z poziomu 5 albo niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie. Stopnie rekomendacji w skali AGO:

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
wytyczne opracowane podczas <i>Advanced Breast Cancer (ABC) International Consensus Conference, 2024 (ABC 2024)</i>	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano brak finansowania ze środków zewnętrznych.	• ++ badanie lub interwencja terapeutyczna jest bardzo korzystna dla pacjentów, może być zalecana bez ograniczeń i powinna być wykonywana; • + badanie lub interwencja terapeutyczna ma ograniczone korzyści dla pacjentów i można je przeprowadzić; • +/- badanie lub interwencja terapeutyczna nie przyniosły korzyści dla pacjentów i mogą być wykonywane tylko w indywidualnych przypadkach. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy nie można podać ogólnego zalecenia; • - badanie lub interwencja terapeutyczna może być niekorzystna dla pacjentów i może nie zostać przeprowadzona; • -- badanie lub interwencja terapeutyczna niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie. Poziomy dowódów: • I- Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; • II- Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; • III- Prospektywne badania kohortowe; • IV- Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; • V- Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów; Stopnie rekomendacji: • A- Silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane; • B-Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; • C-Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść, nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty), opcjonalne; • D- Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, generalnie niezalecane; • E- Silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, nigdy niezalecane;
<i>European Society for Medical Oncology, 2023 r. [ESMO Meta-static Breast Cancer Living Guidelines],</i>	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>): • I– dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności; • II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością;

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
2023 (ESMO 2023)			• III – prospektywne badania kohortowe; • IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; • V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów; Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>): • A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną- silna rekomendacja • B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią- ogólnie rekomendowane; • C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie; • D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane; • E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana;
Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) i Spanish Collaborative Group for the Study, Treatment and Other Experimental Strategies in Solid Tumors (SOLTI), 2022 (SEOM-GEICAM-SOLTI 2023)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Sila rekomendacji: • A- Dobre dowody wspierające zalecenie do stosowania; • B- Umiarkowane dowody wspierające zalecenie do stosowania; • C- Słabe dowody wspierające zalecenie; • D- Umiarkowane dowody wspierające zalecenie przeciw stosowaniu; • E- Dobre dowody wspierające zalecenie przeciw stosowaniu; Jakość dowodów: • I- Dowody pochodzące z ≥ 1 prawidłowo randomizowanego, kontrolowanego badania; • II- Dowody pochodzące z ≥ 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z badań kohortowych lub analitycznych badań kliniczno-kontrolnych (najlepiej z > 1 ośrodka); z wielokrotnych serii czasowych; lub z dramatycznych wyników niekontrolowanych eksperymentów; • III- Dowody pochodzące z opinii szanowanych autorytetów, opartych na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komitetów ekspertów.

11.3 Terapie finansowane ze środków publicznych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi

Tabela 27. Terapie finansowane ze środków publicznych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi – leki udostępniane w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (załącznik B.9.FM. do MZ 18/09/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Abemaciclibum	Verzenios, tabl. powł., 100 mg	70 szt.	05014602500986	1210.0, Abemacyklib	11101,84	11989,99	12709,39	12709,39	B.9.FM.	bezpłatny	0
Abemaciclibum	Verzenios, tabl. powł., 150 mg	70 szt.	05014602500993	1210.0, Abemacyklib	11101,84	11989,99	12709,39	12709,39	B.9.FM.	bezpłatny	0
Abemaciclibum	Verzenios, tabl. powł., 50 mg	70 szt.	05014602500979	1210.0, Abemacyklib	11101,84	11989,99	12709,39	12709,39	B.9.FM.	bezpłatny	0
Alpelisibum	Piqray, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	07613421024826	1264.0, Alpelisyb	12500,00	13500,00	14310,00	14310,00	B.9.FM.	bezpłatny	0
Alpelisibum	Piqray, tabl. powł., 200 mg	28 szt.	07613421024840	1264.0, Alpelisyb	12500,00	13500,00	14310,00	11448,00	B.9.FM.	bezpłatny	0
Alpelisibum	Piqray, tabl. powł., 50+200 mg	56 szt. (28 x 50 mg + 28 x 200 mg)	07613421024833	1264.0, Alpelisyb	12500,00	13500,00	14310,00	14310,00	B.9.FM.	bezpłatny	0
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05000456031325	1149.0, Olaparyb	9802,00	10586,16	11221,33	11221,33	<1>B.9.FM.; <2>B.50.; <3>B.56.; <4>B.85.	bezpłatny	0
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05000456031318	1149.0, Olaparyb	9802,00	10586,16	11221,33	11221,33	<1>B.9.FM.; <2>B.50.; <3>B.56.; <4>B.85.	bezpłatny	0
Palbociclibum	Ibrance, tabl. powł., 100 mg	21 szt.	05415062353684	1194.0, Palbo-cyklib	8900,00	9612,00	10188,72	10188,72	B.9.FM.	bezpłatny	0
Palbociclibum	Ibrance, tabl. powł., 125 mg	21 szt.	05415062353691	1194.0, Palbo-cyklib	8900,00	9612,00	10188,72	10188,72	B.9.FM.	bezpłatny	0
Palbociclibum	Ibrance, tabl. powł., 75 mg	21 szt.	05415062353677	1194.0, Palbo-cyklib	8900,00	9612,00	10188,72	7641,54	B.9.FM.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ribociclibum	Kisqali, tabl. powł., 200 mg	63 szt.	05909991336769	1195.0, Rybocyclob	9506,78	10267,32	10883,37	10883,37	B.9.FM.	bezpłatny	0
Talazoparibum	Talzenna, kapsułki twarde, 0,25 mg	30 szt.	05415062348826	1263.0, Talazoparyb	5853,03	6321,27	6700,55	5026,61	B.9.FM.	bezpłatny	0
Talazoparibum	Talzenna, kapsułki twarde, 1 mg	30 szt.	05415062348789	1263.0, Talazoparyb	17563,26	18968,32	20106,42	20106,42	B.9.FM.	bezpłatny	0
Trastuzumab deruxtecane	Enhertu, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	04260161043629	1082.2, Trastuzumab deruxtekan	7501,70	8101,84	8587,94	8587,94	B.9.FM.	bezpłatny	0

Tabela 28. Terapie finansowane ze środków publicznych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi – leki udostępniane w ramach refundacji aptecznej (załącznik A1 do MZ 18/09/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozolum	Anastrozol Bluefish, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990802432	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	37,25	40,23	42,65	52,36	52,36	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	bezpłatny do limitu	0,00

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990082162	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	43,50	46,98	49,80	59,51	52,94	Nowotwory złośliwe- Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	6,57
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	30 szt.	05909991529468	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	34,14	36,87	39,09	49,11	49,11	Nowotwory złośliwe- Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozolum	Anastrozole Eugia, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909991457808	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	34,15	36,88	39,10	48,81	48,81	Nowotwory złośliwe- Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
Anastrozolum	Arimidex, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990756711	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	47,80	51,62	54,72	64,43	52,94	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	11,49
Anastrozolum	Atrozol, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909991090029	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,79	44,05	46,70	56,41	52,94	<1>Nowotwory złośliwe- Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I	hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego	bezpłatny do limitu	3,47

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozolum	Egistrozol, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990082148	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	44,80	48,38	51,29	61,00	52,94	rzucie hormonoterapii	nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL		
Anastrozolum	Egistrozol, tabl. powł., 1 mg	30 szt.	05909991464288	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	37,46	40,46	42,89	52,91	52,91	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	8,06
Anastrozolum	Egistrozol, tabl. powł., 1 mg	30 szt.	05909991464288	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	37,46	40,46	42,89	52,91	52,91	Nowotwory złośliwe- Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	67,00	72,36	76,70	89,72	89,72	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
Exemestanum	Glandex, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990812202	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	58,11	62,76	66,53	76,55	56,72	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	19,83
Exemestanum	Symex, tabl. drażowane, 25 mg	30 szt.	05909991335489	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	58,00	62,64	66,40	76,42	56,72	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	19,70

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	05909991256197	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące-analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	138,60	149,69	158,67	175,95	175,95	Nowotwory złośliwe- Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	3,20
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335564	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące-analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	140,00	151,20	160,27	177,55	175,95	<1>Nowotwory złośliwe- Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe- Rak prostaty; <2>Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	4,80
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	05909990082315	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące-analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	193,50	208,98	221,52	238,80	175,95	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	ryczałt	66,05

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 szt. (1 but.)	05909990836758	126.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne- hydroksymocznik	79,74	86,12	91,28	105,19	105,19	Nowotwory złośliwe	do stosowania cyproteronu	bezpłatny do limitu	0,00
Hydroxycarbamidum	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 szt.	05909990944927	126.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne- hydroksymocznik	79,74	86,12	91,28	105,19	105,19	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
Letrozolum	Aromek, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909991060718	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,79	44,05	46,70	56,72	56,72	<1>Nowotwory złośliwe- Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
Letrozolum	Clarzole, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909990799923	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,79	44,05	46,70	56,72	56,72	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	bezpłatny do limitu	0,00

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Etruzil, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909990710201	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	45,00	48,60	51,52	61,54	56,72	<1>Nowotwory złośliwe- Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	4,82
Letrozolum	Etruzil, tabl. powł., 2.5 mg	90 szt.	05909990710256	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	122,00	131,76	139,67	156,03	156,03	Nowotwory złośliwe- Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Lametta, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909991061111	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,79	44,05	46,70	56,72	56,72	<1>Nowotwory złośliwe- Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
Letrozolum	Letrozole Aurovitas/Letrozole Eugia, tabl. powł., 2.5 mg	120 szt.	05909991466138	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	162,80	175,82	186,38	204,47	204,47	Nowotwory złośliwe- Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
Letrozolum	Letrozole Aurovitas/Letrozole Eugia, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909991466145	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,70	43,96	46,59	56,61	56,61	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	bezpłatny do limitu	0,00

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Letrozole Bluefish, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909990794683	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,00	43,20	45,79	55,81	55,81	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
Estradioli valeras + Medroxyprogesteroni acetatas	Divina, tabl., 2 mg, 2+10 mg	21 szt.	05909990661411	68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	8,96	9,68	10,26	14,59	14,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	4,38
Medroxyprogesteroni acetatas	Provera, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990155514	72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel	12,70	13,72	14,54	18,96	16,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	7,56

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				lub medroksyprogesteron									
Medroksyprogesteroni acetas	Provera, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990236411	72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron	6,17	6,66	7,20	9,70	8,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	4,00
Megestrolu acetas	Cachexan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909990614608	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- progestogeny- megestrol do podawania doustnego- postaci płynne	113,00	122,04	129,36	144,89	139,17	Nowotwory złośliwe		ryczałt	10,91
Megestrolu acetas	Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909990437627	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- progestogeny- megestrol do podawania doustnego- postaci płynne	108,00	116,64	123,64	139,17	139,17	Nowotwory złośliwe		ryczałt	6,40
Megestrolu acetas	Megalia, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909991054519	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- progestogeny- megestrol do podawania doustnego- postaci płynne	108,00	116,64	123,64	139,17	139,17	Nowotwory złośliwe		ryczałt	6,40
Megestrolu acetas	Megastril, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909990895977	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- progestogeny- megestrol do	108,00	116,64	123,64	139,17	139,17	Nowotwory złośliwe		ryczałt	6,40

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				podawania doustnego- postacię płynne									
Tamoxifenum	Tamoxifen Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990331017	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- antyestrogeny- tamoksyfen	9,10	9,83	10,42	15,55	15,55	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990775316	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- antyestrogeny- tamoksyfen	13,20	14,26	15,11	20,24	20,24	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00

Tabela 29. Terapie finansowane ze środków publicznych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi – leki udostępniane w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C. do MZ 18/09/2024).

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991004736	1006.0, Capecitabinum	59,25	63,99	67,83	67,83	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991004699	1006.0, Capecitabinum	395,00	426,60	452,20	452,20	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabinum Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05902020241720	1006.0, Capecitabinum	55,00	59,40	62,96	62,96	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabinum Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05902020241737	1006.0, Capecitabinum	368,00	397,44	421,29	421,29	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991011079	1006.0, Capecitabinum	80,00	86,40	91,58	67,83	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991011239	1006.0, Capecitabinum	533,33	576,00	610,56	452,20	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	15,07	C.6.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	roztworu do infuzji, 10 mg/ml Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,50	45,90	48,65	45,22	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	129,00	139,32	147,68	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	173,00	186,84	198,05	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	45,22	C.6.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	roztworu do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	38,80	41,90	44,42	44,42	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	66,00	71,28	75,56	75,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	8,36	9,03	9,57	7,56	C.11.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	do infuzji, 1 mg/ml Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	7,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	38,16	41,21	43,69	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania	1 fiol. 20 ml	07622436113159	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	76,32	82,43	87,37	87,36	C.13.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	19,08	20,61	21,84	21,84	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	8,74	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	1013.0, Docetaxelum	400,00	432,00	457,92	274,72	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	1013.0, Docetaxelum	50,00	54,00	57,24	34,34	C.19.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Docetaxelum	do infuzji, 10 mg/ml Docetaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	1013.0, Docetaxelum	200,00	216,00	228,96	137,36	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	1013.0, Docetaxelum	30,00	32,40	34,34	34,34	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	1013.0, Docetaxelum	120,00	129,60	137,38	137,36	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	1013.0, Docetaxelum	240,00	259,20	274,75	274,72	C.19.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	1014.1, Doxorubicinum	34,00	36,72	38,92	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	77,84	C.20.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg										
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	155,68	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml			liposomanum pegylatum							
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3315,00	3580,20	3795,01	3795,01	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	500,00	540,00	572,40	526,60	C.23.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	125,00	135,00	143,10	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	25,00	27,00	28,62	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	250,00	270,00	286,20	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	115,00	124,20	131,65	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	1015.0, Epirubicinum	23,00	24,84	26,33	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	1015.0, Epirubicinum	230,00	248,40	263,30	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etoposidum	do infuzji, 100 mg Etoposid-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	do infuzji, 200 mg Etoposid-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	do infuzji, 50 mg Etoposid-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31	13,05	8,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluorouracilum	5 Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	1018.0, Fluorouracilum	13,49	14,57	15,44	13,18	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	1018.0, Fluorouracilum	5,60	6,05	6,59	6,59	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	1018.0, Fluorouracilum	56,00	60,48	64,11	64,11	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	1018.0, Fluorouracilum	11,20	12,10	12,82	12,82	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	1018.0, Fluorouracilum	6,90	7,45	7,99	6,59	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	1018.0, Fluorouracilum	13,30	14,36	15,23	13,18	C.26.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fulvestrantum	Fulvestrant EVER Pharma, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml	05909991411022	1019.0, Fulvestrant	470,00	507,60	538,06	538,06	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant Stada, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991422189	1019.0, Fulvestrant	470,00	507,60	538,06	538,06	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant SUN, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991389765	1019.0, Fulvestrant	460,00	496,80	526,61	526,61	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant Vi-pharm, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	1 amp.-strzyk. z zabezpieczeniem	05901812161871	1019.0, Fulvestrant	235,00	253,80	269,03	269,03	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant Vi-pharm, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strzyk. z zabezpieczeniem	05901812161888	1019.0, Fulvestrant	470,00	507,60	538,06	538,06	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant Accord, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991399221	1019.0, Fulvestrant	478,00	516,24	547,21	547,21	C.27.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord,	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	1020.0, Gemcitabinum	75,00	81,00	85,86	85,86	C.28.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do wstrzykiwań, 1 g										
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	350,00	378,00	400,68	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	1028.2, Methotrexatum inj.	262,50	283,50	300,51	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Paclitaxelum	46,70	50,44	53,46	53,46	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	1032.0, Paclitaxelum	62,40	67,39	71,43	71,43	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	1032.0, Paclitaxelum	125,00	135,00	143,10	143,10	C.47.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Paclitaxelum	100,00	108,00	114,48	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	103,04	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	1032.0, Paclitaxelum	30,00	32,40	34,34	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	1032.0, Paclitaxelum	300,00	324,00	343,44	206,07	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Paclitaxelum	60,00	64,80	68,69	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	roztworu do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	154,55	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	240,00	259,20	274,75	274,75	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	67,50	72,90	77,27	77,27	C.47.	bezpłatny	0
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990775316	1036.0, Tamoxifenum	13,20	14,26	15,11	15,11	C.52.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	38,04	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	156,81	169,35	179,52	133,25	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	235,21	254,03	269,27	199,88	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	200,00	216,00	228,96	228,96	C.63.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinorelbinum	do infuzji, 10 mg/ml Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	30,00	32,40	34,34	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	150,00	162,00	171,72	114,50	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbinum inj	20,00	21,60	22,90	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbinum inj	100,00	108,00	114,48	114,48	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	1042.2, Vinorelbinum p.o.	116,40	125,71	133,25	133,25	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine	1 kaps.	05909991402389	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,60	188,57	199,89	199,88	C.63.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinorelbinum	Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg Vinorelbine Al-vogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	1042.2, Vinorelbinum p.o.	465,60	502,85	533,02	533,00	C.63.	bezpłatny	0

11.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 30. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (załącznik B.9.FM. do MZ 18/09/2024).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie przedoperacyjne lub pooperacyjne anty-HER2 oraz do 4 linii leczenia anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi substancjami: 1) trastuzumab; 2) pertuzumab; 3) trastuzumab emtanzyna; 4) tukatynib; 5) trastuzumab derukstekan. W leczeniu przedoperacyjnym stosowany jest: trastuzumab lub trastuzumab z pertuzumabem.	1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu).	1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi 1.1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) potwierdzające nadekspresję receptora HER2 i ocena stopnia ekspresji receptorów ER i PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność AlAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny,

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W leczeniu uzupełniającym stosowany jest: trastuzumab oraz trastuzumab emtanzyna. W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem trastuzumabu emtanzyny. W leczeniu anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nie skuteczne lub niemożliwe do zastosowania), stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.1.1.-2.1.6.: dni). 1) pertuzumab łącznie z trastuzumabem i docetakselem w pierwszej linii leczenia, a jeśli wcześniej była stosowana terapia przedoperacyjna trastuzumabem +/- pertuzumabem lub uzupełniająca trastuzumabem, czas od jej zakończenia do nawrotu musi wynosić powyżej 12 miesięcy; 2) trastuzumab łącznie z chemioterapią, hormonoterapią lub samodzielnie w pierwszej linii leczenia chorych, które nie otrzymywały trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym lub uzupełniającym; trastuzumab może być także stosowany w drugiej lub kolejnych liniach leczenia paliatywnego, jeśli chora wcześniej nie otrzymywała terapii anty-HER2; 3) trastuzumab emtanzyna w drugiej lub trzeciej linii leczenia, a w pierwszej tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy lub nawrót wystąpił w jej trakcie; 4) tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w trzeciej lub czwartej linii leczenia, a w drugiej tylko w przypadku, gdy w pierwszej linii stosowano trastuzumab +/- pertuzumab albo trastuzumab emtanzyna oraz występują przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego;	Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420mg (kolejne cykle leczenia). Każdy cykl leczenia obejmuje 21 dni niezależnie od rytmu stosowania trastuzumabu. Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. W programie lekowym trastuzumab podaje się: 1) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami; 2) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitaksemem lub docetakselem; 3) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny; 4) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem paklitakselu w monoterapii; 5) w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej; 6) w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej. Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa:	g) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej, i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej), j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie TK lub MR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem, k) EKG, l) badanie ECHO, m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i ze wskazań klinicznych. 1.1.2. Monitorowanie leczenia 1) badania wykonywane nie rzadziej niż: a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii i trastuzumabu emtanzyny, b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii: – morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksemem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu), stężenie kreatyniny, – aktywność AlAT, – aktywność AspAT, – stężenie bilirubiny; 2) badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni: a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie tomografia komputerowa lub rezonans

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej co najmniej jednej linii paliatywnej terapii anti-HER2; 5) trastuzumab derukstekan w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii leczenia stosowanej z powodu nieoperacyjnego lub zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi po zastosowaniu co najmniej jednej linii terapii anti-HER2.	a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie (w tym w schemacie określonym w pkt 4) albo b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3	magnetyczny piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem); Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie. 3) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki): a) EKG, b) ECHO.
W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-ujemnego raka piersi substancjami: 1) palbocyklibem; 2) rybocyklibem; 3) abemacyklibem; 4) alpelisybem; 5) talazoparybem; 6) olaparybem.	Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym. W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby.	1.2. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach BRCA 1.2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) potwierdzenie obecności mutacji germlinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej); b) potwierdzenie braku ekspresji receptora HER2 i określenie stanu steroidowych receptorów hormonalnych; c) morfologia krwi z rozmazem; d) stężenie kreatyniny; e) stężenie bilirubiny; f) aktywność ALAT; g) aktywność AspAT; h) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej); i) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej); j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej);
W leczeniu uzupełniającym luminalnego HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi stosowany jest : 1) olaparyb w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z germlinalnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.	Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią to: a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią - albo b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.	
W leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.2.1.-2.2.4.:	W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu.	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
5) inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w pierwszej lub drugiej linii leczenia; 6) inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej linii leczenia oraz (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w drugiej linii leczenia; 7) alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej lub drugiej linii leczenia - po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy; 8) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w drugiej lub trzeciej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w leczeniu paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej z udziałem antracykliny i taksonu i 1 linii chemioterapii paliatywnej). W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów PARP. W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) potrójnie ujemnego raka piersi substancjami: 1) pembrolizumabem; 2) talazoparybem; 3) olaparybem; 4) sacytuzumabem gowitekan. Ponadto, w programie finansuje się leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem	Po zabiegu operacyjnym stosuje się leczenie uzupełniające trastuzumabem łącznie leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe i całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwać maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań trastuzumabu (stosowanego co 3 tygodnie). Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem emtanzyną wyłącznie w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi): a) obejmuje maksymalnie 14 podań, albo b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby, albo c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. Pacjenci, u których wcześniejsze zakończenie leczenia trastuzumabem emtanzyną spowodowane jest wystąpieniem objawów niepożądanych niezwiązanych – w opinii lekarza - z samym trastuzumabem, mogą zostać włączeni do programu leczenia adjuwantowego raka piersi schematem zawierającym trastuzumab i ukończyć terapię anty-HER2 zawierającą nie więcej niż 18 podań (łącznie z liczbą podań w leczeniu przedoperacyjnym i liczbą podań trastuzumabu emtanzyny). 1.2. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie).	k) inne badania w razie wskazań klinicznych. 1.2.2. Monitorowanie leczenia a) morfologia krwi z rozmazem; b) oznaczenie stężenia w surowicy: – kreatyniny, – bilirubiny; – oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); c) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia olaparybem. 1.3. Leczenie okołoperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi 1.3.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej); b) morfologia krwi z rozmazem; c) stężenie kreatyniny; d) aktywność AlAT; e) aktywność AspAT; f) stężenie bilirubiny; g) poziom TSH i fT4; h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni); i) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. W leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii (jeden schemat paliatywnej chemioterapii stosowany poza programem lekowym stanowi także linię leczenia) określonymi w punktach 2.3.1.-2.3.3.: 1) pembrolizumab w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatiną (pierwsza linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego nieoperacyjnego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii z założeniem radykalnym zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy. Zastosowanie terapii nie jest możliwe po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii pembrolizumabem w leczeniu okołooperacyjnym; 2) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji germlinalnych w genach BRCA 1/2, gdy leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania pacjenci musieli otrzymać wcześniej chemioterapię zawierającą taksoid lub antracyklinę w leczeniu okołooperacyjnym lub paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie nie więcej niż 2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołooperacyjnej i 1 linii chemioterapii paliatywnej);	Należy rozpocząć nie później niż w ciągu 12 tygodni od zakończenia ostatniej terapii przeciwnowotworowej. Możliwe jest jednoczesne stosowanie olaparybu z hormonoterapią. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. 1.2.1. Czas leczenia Leczenie trwa łącznie 13 cykli (cykl trwa 28 dni) lub do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności albo do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. 1.3. Leczenie okołooperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi Dawka pembrolizumabu w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej 200 mg co 3 tygodnie lub po 400 mg co 6 tygodni. Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z chemioterapią: a) obejmuje 8 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni albo b) trwa do momentu stwierdzenia progresji choroby wykluczającej radykalne leczenie chirurgiczne albo c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu,	brzuszej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni; j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej); k) EKG; l) konsultacja kardiologiczna – jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG; m) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne); n) mammografia; o) USG piersi z oceną dołów pachowych, p) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. 1.3.2. Monitorowanie leczenia 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem; b) stężenie kreatyniny; c) aktywność ALAT; d) aktywności AspAT; e) stężenie bilirubiny; f) oznaczenie poziomu TSH i fT4; dotyczy jedynie leczenia pembrolizumabem; g) oznaczenie glikemii na czczo. Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 3 tygodnie lub przed każdym cyklem chemioterapii w przypadku pembrolizumabu w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-e,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) sacytuzumab gowitekan w monoterapii w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego potrójnie ujemnego raka piersi; wymagane są wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołoperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna linia systemowego leczenia paliatywnego). Ponadto, w programie finansuje się leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. W programie lekowym istnieje jednorazowa możliwość zastosowania immunoterapii.	zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4. Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym): a) obejmuje 9 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni albo b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby albo c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.	– nie rzadziej niż co 3 miesiące w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowym) pembrolizumabem – punkty f-g, – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-g; 2) badania obrazowe (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): a) ECHO serca, b) USG piersi z dołami pachowymi. Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące (częściej, gdy są wskazania kliniczne) – w przypadku leczenia pembrolizumabem – punkty a-b.
1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje: 1.1.1. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo 1.1.2. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią albo 1.1.3. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo 1.1.4. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem emtanzyną.	Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Lekniczego odpowiedniego leku. 1.3.1. Czas leczenia Leczenie przedoperacyjne obejmuje maksymalnie 8 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 4 podania co 6 tygodni w odpowiednich dawkach wraz ze stosowaniem chemioterapii. Leczenie pooperacyjne obejmuje nie więcej niż 9 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 5 podań co 6 tygodni w odpowiednich dawkach. W leczeniu pooperacyjnym, jeżeli istnieją wskazania kliniczne dopuszczalne jest także prowadzenie radioterapii. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.	W celu monitorowania terapii i oceny odpowiedzi na leczenie, w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, możliwe jest zamienne wykonanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego piersi). Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. 2. Leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi 2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<u>Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi:</u> 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi; 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik 3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) stopień zaawansowania: a) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi trastuzumabem: – nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 10 mm lub obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych - lub – nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, - albo b) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią: – nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 20 mm i jest obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub nie ma ekspresji receptorów ER i PgR - lub – nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego - albo	2. Leczenie przerzutowego raka piersi 2.1. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu). W terapii przerzutowego raka piersi trastuzumab podaje się: a) w skojarzeniu z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy - lub b) w monoterapii - lub c) w skojarzeniu z pertuzumabem i docetaksalem Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420mg (kolejne cykle leczenia). Dawka docetakselu: 75-100mg/m² (w każdym cyklu) W terapii łączonej z pertuzumabem i trastuzumabem należy podać 6 cykli docetakselu, wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację. Możliwe jest także zmniejszenie dawki docetakselu, jeśli jest wskazane klinicznie.	b) badanie mutacji germinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej) – tylko w przypadku talazoparybu albo olaparybu, c) potwierdzona mutacja genu PIK3CA z wykorzystaniem zwalidowanego testu- tylko w przypadku alpelisybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), d) potwierdzenie ekspresji PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczonej zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu, e) morfologia krwi z rozmazem, f) stężenie kreatyniny, g) aktywność ALAT, h) aktywność AspAT, i) stężenie bilirubiny, j) poziom TSH i fT₄ – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem, k) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku leczenia alpelisybem oraz pembrolizumabem, l) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} – tylko w przypadku alpelisybu, m) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym – tylko w przypadku leczenia inhibitorami CDK4/6 i alpelisybem, n) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, o) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
c) w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem: – wyjściowo średnica guza powyżej 5mm lub cecha toksyczności, leczenie pertuzumabem i trastuzumabem po-cN1, jeżeli chore otrzymały systemowe leczenie winno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby przedoperacyjnej (w tym zawierające trastuzumab lub pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią), lub – średnica komponentu inwazyjnego guza piersi powyżej 5mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego, albo d) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub piersz po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem; albo e) wyłącznie w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem emtanzyną: – pierwotny stopień zaawansowania I-III, oraz – zakończona przedoperacyjna chemioterapia zawierająca taksoid i przedoperacyjna terapia anty-HER2, – potwierdzenie patomorfologiczne obecności choroby resztkowej w piersi lub węzłach chłonnych pachy;	Jeżeli leczenie docetakselem zostanie przerwane z powodu toksyczności, leczenie pertuzumabem i trastuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań istotnym znaczeniem klinicznym. Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Maksymalna dobową dawkę tukatynibu: 600 mg / dobę (codziennie). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 600 mg (w każdym cyklu). Każdy cykl leczenia trastuzumabu w skojarzeniu z tukatynibem obejmuje 21 dni. Maksymalna dobową dawkę kapecytabiny w skojarzeniu z tukatynibem: 2000 mg/m² powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1- 14 w cyklach 21- dniowych. Dawka trastuzumabu derukstekanu: 5,4 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego	ostatnich 8 tygodni, (w zależności od sytuacji klinicznej)- wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, p) scyntygrafia kości (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), q) EKG, r) ECHO serca – tylko w przypadku leczenia anty-HER2 oraz leczenia pembrolizumabem, s) konsultacja kardiologiczna - jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG lub ECH, t) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne). Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2.2. Monitorowanie leczenia 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem, b) stężenie kreatyniny, c) aktywność ALAT, d) aktywności AspAT, e) stężenie bilirubiny, f) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku alpelisybu i pembrolizumabu, g) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c - tylko w przypadku alpelisybu, h) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4) przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające). Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3) lit. d) 5) wartość LVEF co najmniej 50%; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili	zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 2.1.2. Czas leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. 2.2. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego Zalecana maksymalna dawka dobową palbocyklibu: 125 mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową rybocyklibu: 600mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową abemacyklibu: 300 mg/dobę (codziennie, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dobową dawka alpelisybu: 300 mg /dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dobową dawka talazoparybu: 1 mg /dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dobową dawka olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie). Dawka fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub alpelisybem: 500mg/dobę (podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na miesiąc). Dawka dobową inhibitorów aromatazy stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6: a) letrozol: 2,5mg/dobę, b) anastrozol: 1 mg/dobę, c) eksemestan: 25 mg/ dobę.	i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, i) EKG (tylko w przypadku rybocyklibu w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), na początku drugiego cyklu, a potem w zależności od wskazań klinicznych), j) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem. Badania wykonuje się: – przed każdym kolejnym cyklem leczenia (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące - w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu, trastuzumabu w monoterapii lub trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, – przed każdym cyklem leczenia – w przypadku leczenia trastuzumabem emtanzyną oraz trastuzumabem derukstekanem, – dodatkowo morfologia przed każdym podaniem paklitakselu – w przypadku leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem, – co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, następnie na początku każdego z 4 kolejnych cykli i następnie w zależności od wskazań klinicznych – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, – badania oznaczone w ppkt a)-f) co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych miesięcy leczenia, badanie oznaczone w ppkt g) co miesiąc w trakcie 2 pierwszych miesięcy, a następnie badania oznaczone w ppkt a)-g) wykonywane co 3 miesiące - w przypadku leczenia alpelisybem,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z inhibitorem CDK 4/6 podawanie cyklibu może być czasowo wstrzymane, a hormonoterapia może być kontynuowana. Maksymalne opóźnienie w podaniu kolejnej dawki inhibitora nie może przekraczać 28 dni.	– morfologia co miesiąc lub w przypadku wskazań klinicznych, pozostałe badania nie rzadziej niż co 3 miesiące- w przypadku leczenia talazoparybem oraz olaparybem, – przed każdym podaniem leczenia – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekanu, – podczas stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną badania wykonuje przed każdym cyklem leczenia – przed każdym cyklem leczenia w przypadku stosowania pembrolizumabu – punkty a-e, – nie rzadziej niż raz na 6 tygodni w przypadku w leczenia przerzutowego raka piersi pembrolizumabem – punkt f oraz j;
1.2. Leczenie wczesnego HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:	Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	2) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki) – nie dotyczy inhibitorów CDK4/6, alpelisybu, talazoparybu oraz olaparybu:
1.2.1. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi olaparybem w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną pacjentów z germinálnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.	2.2.2. Czas leczenia	a) EKG, b) ECHO, c) konsultacja kardiologiczna – w zależności od wskazań klinicznych, d) TK klatki piersiowej – w zależności od wskazań klinicznych lub podejrzenia śródmiąższowego zapalenia płuc;
<u>Kryteria kwalifikacji wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi bez przerzutów odległych (tj. cecha M0 w klasyfikacji TNM); 3) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 4) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej); 5) zakończone miejscowe leczenie chirurgiczne piersi lub węzłów pachowych (chorzy po zabiegach chirurgicznych muszą ukończyć radioterapię adjuwantową o ile jest wskazana); 6) ukończenie chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej;	2.3. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi	3) badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej):
a) rak piersi potrójnie ujemny: - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu i chemioterapii adjuwantowej - pierwotny guz piersi o dowolnej średnicy i	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. Zalecana maksymalna dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym. Zalecana maksymalna dobową dawkę talazoparybu: 1 mg /dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dobową dawkę olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dawka sacytuzumabu gowitekanu: 10 mg/kg mc. (podawana w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego	a) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
patomorfologicznie potwierdzona obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha $\geq pN1$) lub inwazyjny guz pierwotny o średnicy przynajmniej 2 cm (cecha $\geq pT2$); - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową- nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR); lub b) rak piersi z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych: - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu lub hormonoterapii przedoperacyjnej- obecność choroby przerzutowej w węzłach chłonnych; - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową- nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR); 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 8) brak przeciwwskazań do stosowania olaparybu; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 10) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod- WHO lub ECOG; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;	zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 2.3.1. Czas leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.	b) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie), d) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu, e) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, f) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu). g) ECHO serca (jedynie w przypadku pembrolizumabu); Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia talazoparybem oraz olaparybem, – nie rzadziej niż co 9 tygodni oraz w ostatnim dniu 20 tygodnia leczenia (+/- 7 dni) – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekanem, – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące (w zależności od wskazań klinicznych) – w przypadku leczenia pembrolizumabem. W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według aktualnych kryteriów RECIST w zależności od sytuacji klinicznej.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
12) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, wczesnego HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 1.3. Leczenie okołooperacyjne potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 1.3.1. leczenie okołooperacyjne pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neo-adjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu <u>Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, potrójnie ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony i dotychczas nieleczony potrójnie ujemny rak piersi; 3) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych (<1%);	Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) w przypadku terapii z wykorzystaniem substancji czynnej sacytuzumab gowitekan przekazywanie za pośrednictwem rejestru SMPT danych dotyczących wskaźników efektywności terapii: a) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 11,8 miesiąca, b) przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – przeżycie wolne od progresji z oczekiwaną medianą 4,8 miesiąca, c) wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) – wskaźnik odpowiedzi obiektywnych z na oczekiwanym poziomie 31%;	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik -/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 5) kliniczny stopień zaawansowania T1-4 i N1-N2 lub T2-T4 i N0 6) wartość LVEF co najmniej 50%; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG; 10) brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii; 11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 12) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 13) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.		przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia okołoooperacyjnego potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

2. Leczenie przerzutowego raka piersi

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

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

albo

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

albo

2.1.3. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem emtanzyną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi)

albo

2.1.4. leczenie przerzutowego raka piersi tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi)

albo

2.1.5. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem derukstekanem (II lub III lub IV linia leczenia anty-HER2 przerzutowego raka piersi).

Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego:

1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi:

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

- a) uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub
- b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
- 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/- w badaniu ISH);
- 3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- 4) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG;
- 5) wartość LVEF co najmniej 50%;
- 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
- 7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 8) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2.2. Leczenie przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 2.2.1. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 2.2.2. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem (I linia zaawansowanego raka piersi-tylko w przypadku abemacyklibu lub rybocyklibu lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 2.2.3. leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji PIK3CA alpelisbem w skojarzeniu z fulwestrantem (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 2.2.4. leczenie przerzutowego raka piersi w monoterapii inhibitorami PARP (talazoparybem albo olaparybem) chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2 (II lub III linia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi). W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6. <u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6; 9) kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): a) stan po obustronnym usunięciu jajników, b) brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), c) brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH, lub mężczyźni. Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania alpelisybu; 10) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 12) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z inhibitorem aromatazy: brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii u chorych w sytuacji – udokumentowanego wcześniej rzeczywistego zagrożenia niewydolności narządów mięszowych w następstwie masywnych przerzutów). Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające: a) inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy albo		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 17) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Dodatkowo dla pacjentek, które rozpoczęły monoterapię fulwestranem w 1 linii leczenia hormonalnego przed 01.09.2020 r., w przypadku progresji choroby, możliwe będzie zastosowanie terapii palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy. 2.3. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 2.3.1. leczenie przerzutowego lub miejscowo nieoperacyjnego, nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitaksellem albo z gemcytabiną i karboplatiną (I linia leczenia TNBC) albo 2.3.2. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii talazoparybem albo olaparybem chorych z		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestranem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PRO- GRAMU
obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2 (I lub II lub III linia leczenia TNBC) albo 2.3.3. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii sacytuzumabem gowitekanem (II lub III lub IV linia leczenia TNBC).		
<u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi:</u>		
1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 3) histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi; 4) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; 5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 6) udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 7) udokumentowana potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczona zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu;		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

- 8) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- 9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG;
- 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 11) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;
- 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
- 13) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 14) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

3. Kryteria wyłączenia z programu

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekunów prawnych.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

11.5 Wnioskowany program lekowy

Tabela 31. Wnioskowany program lekowy.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie przedoperacyjne lub pooperacyjne anty-HER2 oraz do 4 linii leczenia anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi substancjami: 1) trastuzumab; 2) pertuzumab; 3) trastuzumab emtanzyna; 4) tukatynib; 5) trastuzumab derukstekan. W leczeniu przedoperacyjnym stosowany jest: trastuzumab lub trastuzumab z pertuzumabem. W leczeniu uzupełniającym stosowany jest: trastuzumab oraz trastuzumab emtanzyna. W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem trastuzumabu emtanzyny. W leczeniu anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), stosowane są dnie). zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.1.1.-2.1.6.: 1) pertuzumab łącznie z trastuzumabem i docetakselem w pierwszej linii leczenia, a jeśli wcześniej była stosowana	1. Leczenie wczesnego raka piersi 2.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu). Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420mg (kolejne cykle leczenia). Każdy cykl leczenia obejmuje 21 dni niezależnie od rytmu stosowania trastuzumabu. Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego	1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi 1.1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) potwierdzające nadekspresję receptora HER2 i ocena stopnia ekspresji receptorów ER i PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność ALAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej, i) scyntygrafia kości (w zależności od oceny klinicznej), j) mammografia lub USG piersi wraz z dotami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie TK lub MR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem, k) EKG, l) badanie ECHO, m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i ze wskazań klinicznych.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
terapia przedoperacyjna trastuzumabem +/- pertuzumabem lub uzupełniająca trastuzumabem, czas od jej zakończenia do nawrotu musi wynosić powyżej 12 miesięcy; 2) trastuzumab łącznie z chemioterapią, hormonoterapią lub samodzielnie w pierwszej linii leczenia chorych, które nie otrzymywały trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym lub uzupełniającym; trastuzumab może być także stosowany w drugiej lub kolejnych liniach leczenia paliatywnego, jeśli chora wcześniej nie otrzymywała terapii anti-HER2; 3) trastuzumab emtanzyna w drugiej lub trzeciej linii leczenia, a w pierwszej tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy lub nawrót wystąpił w jej trakcie; 4) tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w trzeciej lub czwartej linii leczenia, a w drugiej tylko w przypadku, gdy w pierwszej linii stosowano trastuzumab +/- pertuzumab albo trastuzumab emtanzyna oraz występują przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej co najmniej jednej linii paliatywnej terapii anti-HER2; 5) trastuzumab derukstekan w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii leczenia stosowanej z powodu nieoperacyjnego lub zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi po zastosowaniu co najmniej jednej linii terapii anti-HER2.	W programie lekowym trastuzumab podaje się: 1) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami; 2) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitaksemem lub docetaksemem; 3) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny; 4) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem paklitakselu w monoterapii; 5) w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej; 6) w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej. Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa: a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie (w tym w schemacie określonym w pkt 4) - albo b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3	1.1.2. Monitorowanie leczenia 1) badania wykonywane nie rzadziej niż: a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii i trastuzumabu emtanzyny, b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii: – morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksemem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu), stężenie kreatyniny, – aktywność ALAT, – aktywność AspAT, – stężenie bilirubiny; 2) badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni: a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem); Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie. 3) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki): a) EKG, b) ECHO.
W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie	Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym.	1.2. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach BRCA 1.2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-ujemnego raka piersi substancjami: 1) palbocyklibem; 2) rybocyklibem; 3) abemacyklibem; 4) alpelisybem; 5) kapiwasertybem; 6) talazoparybem; 7) olaparybem.	W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby. Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią to:	a) potwierdzenie obecności mutacji germinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej); b) potwierdzenie braku ekspresji receptora HER2 i określenie stanu steroidowych receptorów hormonalnych; c) morfologia krwi z rozmazem; d) stężenie kreatyniny; e) stężenie bilirubiny; f) aktywność ALAT; g) aktywność AspAT; h) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej); i) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej); j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej); k) inne badania w razie wskazań klinicznych.
W leczeniu uzupełniającym luminalnego HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi stosowany jest : 1) olaparyb w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z germinálnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.	a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią albo b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.	
W leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.2.1.-2.2.5.: 1) inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w pierwszej lub drugiej linii leczenia; 2) inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej linii leczenia oraz	W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu. Po zabiegu operacyjnym stosuje się leczenie uzupełniające trastuzumabem łącznie leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe i całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań trastuzumabu (stosowanego co 3 tygodnie).	1.2.2. Monitorowanie leczenia a) morfologia krwi z rozmazem; b) oznaczenie stężenia w surowicy: – kreatyniny, – bilirubiny; – oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, ALAT); c) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia olaparybem.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
(abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w drugiej linii leczenia; 3) alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej lub drugiej linii leczenia - po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy; 4) kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia finansowanej w ramach programu lekowego - po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego 5) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w drugiej lub trzeciej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w leczeniu paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołooperacyjnej z udziałem antracykliny i taksoidu i 1 linii chemioterapii paliatywnej).	Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem emtanzyną wyłącznie w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi): a) obejmuje maksymalnie 14 podań, albo b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby, albo c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. Pacjenci, u których wcześniejsze zakończenie leczenia trastuzumabem emtanzyną spowodowane jest wystąpieniem objawów niepożądanych niezwiązanych – w opinii lekarza - z samym trastuzumabem, mogą zostać włączeni do programu leczenia adjuwantowego raka piersi schematem zawierającym trastuzumab i ukończyć terapię anty-HER2 zawierającą nie więcej niż 18 podań (łącznie z liczbą podań w leczeniu przedoperacyjnym i liczbą podań trastuzumab emtanzyny).	1.3. Leczenie okołooperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi 1.3.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej); b) morfologia krwi z rozmazem; c) stężenie kreatyniny; d) aktywność ALAT; e) aktywność AspAT; f) stężenie bilirubiny; g) poziom TSH i fT4; h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni); i) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni); j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej); k) EKG; l) konsultacja kardiologiczna – jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG; m) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne); n) mammografia; o) USG piersi z oceną dołów pachowych, p) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.
W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów PARP.	2.2. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi	
W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) potrójnie ujemnego raka piersi substancjami: 1) pembrolizumabem; 2) talazoparybem; 3) olaparybem; 4) sacytuzumabem gowitekan.	Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie). Należy rozpocząć nie później niż w ciągu 12 tygodni od zakończenia ostatniej terapii przeciwnowotworowej. Możliwe jest jednoczesne stosowanie olaparybu z hormonoterapią. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Ponadto, w programie finansuje się leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. W leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii (jeden schemat paliatywnej chemioterapii stosowany poza programem lekowym stanowi także linię leczenia) określonymi w punktach 2.3.1.-2.3.3.: 1) pembrolizumab w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatiną (pierwsza linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego nieoperacyjnego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii z założeniem radykalnym zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy. Zastosowanie terapii nie jest możliwe po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii pembrolizumabem w leczeniu okołooperacyjnym; 2) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA 1/2, gdy leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania pacjenci musieli otrzymać wcześniej chemioterapię zawierającą taksoid lub	zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. 2.2.1. Czas leczenia Leczenie trwa łącznie 13 cykli (cykl trwa 28 dni) lub do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności albo do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. 2.3. Leczenie okołooperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi Dawka pembrolizumabu w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej 200 mg co 3 tygodnie lub po 400 mg co 6 tygodni. Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z chemioterapią: a) obejmuje 8 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni albo b) trwa do momentu stwierdzenia progresji choroby wykluczającej radykalne leczenie chirurgiczne albo c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.	Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. 1.3.2. Monitorowanie leczenia 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem; b) stężenie kreatyniny; c) aktywność ALAT; d) aktywności AspAT; e) stężenie bilirubiny; f) oznaczenie poziomu TSH i fT4; dotyczy jedynie leczenia pembrolizumabem; g) oznaczenie glikemii na czczo. Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 3 tygodnie lub przed każdym cyklem chemioterapii w przypadku pembrolizumabu w leczeniu przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-e, – nie rzadziej niż co 3 miesiące w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowym) pembrolizumabem – punkty f-g, – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-g; 2) badania obrazowe (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): a) ECHO serca, b) USG piersi z dołami pachowymi. Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące (częściej, gdy są wskazania kliniczne) – w przypadku leczenia pembrolizumabem – punkty a-b.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
antracyklinę w leczeniu okołooperacyjnym lub paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie nie więcej niż 2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołooperacyjnej i 1 linii chemioterapii paliatywnej); 3) sacytuzumab gowitekan w monoterapii w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego potrójnie ujemnego raka piersi; wymagane są wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołooperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna linia systemowego leczenia paliatywnego). Ponadto, w programie finansuje się leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. W programie lekowym istnieje jednorazowa możliwość zastosowania immunoterapii. 1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje: 1.1.1. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo 1.1.2. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią albo	Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym): a) obejmuje 9 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni albo b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby albo c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 2.3.1. Czas leczenia Leczenie przedoperacyjne obejmuje maksymalnie 8 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 4 podania co 6 tygodni w odpowiednich dawkach wraz ze stosowaniem chemioterapii. Leczenie pooperacyjne obejmuje nie więcej niż 9 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 5 podań co 6 tygodni w odpowiednich dawkach. W leczeniu pooperacyjnym, jeżeli istnieją wskazania kliniczne dopuszczalne jest także prowadzenie radioterapii. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. 3. Leczenie przerzutowego raka piersi	W celu monitorowania terapii i oceny odpowiedzi na leczenie, w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, możliwe jest zmienne wykonanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego piersi). Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. 2. Leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi 2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) badanie mutacji germinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej) – tylko w przypadku talazoparybu albo olaparybu, c) potwierdzona mutacja genu PIK3CA z wykorzystaniem zwalidowanego testu- tylko w przypadku alpelisybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), d) potwierdzona co najmniej jedna zmiana w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN – tylko w przypadku kapiwasertybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), e) potwierdzenie ekspresji PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczonej zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu, f) morfologia krwi z rozmazem, g) stężenie kreatyniny,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1.1.3. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo 1.1.4. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem emtanzyną. <u>Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi:</u> 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi; 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+ w badaniu ISH); 3) stopień zaawansowania: a) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi trastuzumabem: – nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 10 mm lub obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych - lub – nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, - albo b) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią: – nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 20 mm i jest obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub nie ma ekspresji receptorów ER i PgR	3.1. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu). W terapii przerzutowego raka piersi trastuzumab podaje się: a) w skojarzeniu z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy - lub b) w monoterapii - lub c) w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420mg (kolejne cykle leczenia). Dawka docetakselu: 75-100mg/m² (w każdym cyklu) W terapii łączonej z pertuzumabem i trastuzumabem należy podać 6 cykli docetakselu, wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy	h) aktywność ALAT, i) aktywność AspAT, j) stężenie bilirubiny, k) poziom TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem, l) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku leczenia alpelisybem, kapiwasertybem oraz pembrolizumabem, m) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu oraz kapiwasertybu, n) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym – tylko w przypadku leczenia inhibitorami CDK4/6, alpelisybem i kapiwasertybem, o) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, p) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni, (w zależności od sytuacji klinicznej)- wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, q) scyntygrafia kości (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), r) EKG, s) ECHO serca – tylko w przypadku leczenia anty-HER2 oraz leczenia pembrolizumabem, t) konsultacja kardiologiczna - jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
lub – nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastąpieniu leczenia systemowego albo c) w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem: – wyjściowo średnica guza powyżej 5mm lub cecha cN1, jeżeli chore otrzymały systemowe leczenie przedoperacyjne (w tym zawierające trastuzumab lub pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią), lub – średnica komponentu inwazyjnego guza piersi powyżej 5mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego, albo d) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem; albo e) wyłącznie w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem emtanzyną: – pierwotny stopień zaawansowania I-III, oraz – zakończona przedoperacyjna chemioterapia zawierająca taksoid i przedoperacyjna terapia anty-HER2,	niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację. Możliwe jest także zmniejszenie dawki docetakselu, jeśli jest wskazane klinicznie. Jeżeli leczenie docetaksem zostanie przerwane z powodu toksyczności, leczenie pertuzumabem i trastuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań istotnym znaczeniu klinicznym. Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Maksymalna dobową dawką tukatynibu: 600 mg / dobę (codziennie). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 600 mg (w każdym cyklu). Każdy cykl leczenia trastuzumabu w skojarzeniu z tukatynibem obejmuje 21 dni. Maksymalna dobową dawką kapecytyny w skojarzeniu z tukatynibem: 2000 mg/m² powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1- 14 w cyklach 21- dniowych.	sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG lub ECH, u) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne). Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2.2. Monitorowanie leczenia 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem, b) stężenie kreatyniny, c) aktywność ALAT, d) aktywności AspAT, e) stężenie bilirubiny, f) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku alpelisybu, kapiwasertybu i pembrolizumabu, g) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c - tylko w przypadku alpelisybu oraz kapiwasertybu, h) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6 oraz kapiwasertybem, i) EKG (tylko w przypadku rybocyklibu w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), na początku drugiego cyklu, a potem w zależności od wskazań klinicznych), j) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem. Badania wykonuje się:

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
oraz – potwierdzenie patomorfologiczne obecności choroby resztkowej w piersi lub węzłach chłonnych pachy; 4) przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające). Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3) lit. d) 5) wartość LVEF co najmniej 50%; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	Dawka trastuzumabu derukstekanu: 5,4 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 3.1.2. Czas leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. 3.2. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego Zalecana maksymalna dawka dobową palbocyklibu: 125 mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową rybocyklibu: 600mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową abemacyklibu: 300 mg/dobę (codziennie, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dobową dawka alpelisybu: 300 mg /dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dobową dawka kapiwasertybu: 800 mg/dobę (codziennie przez 4 dni, następnie przerwa 3 dni w każdym tygodniu, 1 cykl trwa 28 dni).	– przed każdym kolejnym cyklem leczenia (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące- w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu, trastuzumabu w monoterapii lub trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, – przed każdym cyklem leczenia – w przypadku leczenia trastuzumabem emtanzyną oraz trastuzumabem derukstekanem, – dodatkowo morfologia przed każdym podaniem paklitakselu – w przypadku leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z paklitaksem, – co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, następnie na początku każdego z 4 kolejnych cykli i następnie w zależności od wskazań klinicznych – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, – badania oznaczone w ppkt a)-f) co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych miesięcy leczenia, badanie oznaczone w ppkt g) co miesiąc w trakcie 2 pierwszych miesięcy, a następnie badania oznaczone w ppkt a)-g) wykonywane co 3 miesiące- w przypadku leczenia alpelisybem oraz kapiwasertybem, morfologia co miesiąc lub w przypadku wskazań klinicznych, pozostałe badania nie rzadziej niż co 3 miesiące- w przypadku leczenia talazoparybem oraz olaparybem, – przed każdym podaniem leczenia – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekan, – podczas stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną badania wykonuje przed każdym cyklem leczenia

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	Zalecana maksymalna dobową dawką talazoparybu: 1 mg /dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie). Dawka fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub alpelisybem lub kapiwasertybem: 500mg/dobę (podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na miesiąc). Dawka dobową inhibitorów aromatazy stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6:	– przed każdym cyklem leczenia w przypadku stosowania pembrolizumabu – punkty a-e, – nie rzadziej niż raz na 6 tygodni w przypadku w leczenia przerzutowego raka piersi pembrolizumabem – punkt f oraz j;
1.2. Leczenie wczesnego HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 1.2.1. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi olaparybem w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną pacjentów z germinálnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.	a) letrozol: 2,5mg/dobę, b) anastrozol: 1 mg/dobę, c) eksemestan: 25 mg/dobę. W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z inhibitorem CDK 4/6 podawanie cyklicznego może być czasowo wstrzymane, a hormonoterapia może być kontynuowana. Maksymalne opóźnienie w podaniu kolejnej dawki inhibitora nie może przekraczać 28 dni.	2) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki) – nie dotyczy inhibitorów CDK4/6, alpelisybu, kapiwasertybu, talazoparybu oraz olaparybu: a) EKG, b) ECHO, c) konsultacja kardiologiczna – w zależności od wskazań klinicznych, d) TK klatki piersiowej – w zależności od wskazań klinicznych lub podejrzenia śródmiąższowego zapalenia płuc;
<u>Kryteria kwalifikacji wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi bez przerzutów odległych (tj. cecha M0 w klasyfikacji TNM); 3) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 4) obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej); 5) zakończone miejscowe leczenie chirurgiczne piersi lub węzłów pachowych (chorzy po zabiegach chirurgicznych muszą ukończyć radioterapię adjuwantową o ile jest wskazana);	Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 2.3.2. Czas leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.	3) badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): a) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), b) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie), d) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu oraz kapiwasertybu, e) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
6) ukończenie chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej; a) rak piersi potrójnie ujemny: - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu i chemioterapii adjuwantowej - pierwotny guz piersi o dowolnej średnicy i patomorfologicznie potwierdzona obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha $\geq$pN1) lub inwazyjny guz pierwotny o średnicy przynajmniej 2 cm (cecha $\geq$pT2); - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową- nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR); lub b) rak piersi z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych: - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu lub hormonoterapii przedoperacyjnej- obecność choroby przerzutowej w węzłach chłonnych; - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową- nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR); 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 8) brak przeciwwskazań do stosowania olaparybu; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób	2.4. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi Zalecana maksymalna dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym. Zalecana maksymalna dobową dawką talazoparybu: 1 mg / dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dawka sacytuzumabu gowitekanu: 10 mg/kg mc. (podawana w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 2.4.1. Czas leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.	stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6 oraz kapiwasertybu, f) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu). g) ECHO serca (jedynie w przypadku pembrolizumabu); Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia talazoparybem oraz olaparybem, – nie rzadziej niż co 9 tygodni oraz w ostatnim dniu 20 tygodnia leczenia (+/- 7 dni) – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekanem, – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące (w zależności od wskazań klinicznych) – w przypadku leczenia pembrolizumabem. W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według aktualnych kryteriów RECIST w zależności od sytuacji klinicznej. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 10) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 12) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, wczesnego HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 1.3. Leczenie okołooperacyjne potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 1.3.1. leczenie okołooperacyjne pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neo-adjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu <u>Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, potrójnie ujemnego raka piersi:</u>	2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) w przypadku terapii z wykorzystaniem substancji czynnej sacytuzumab gowitekan przekazywanie za pośrednictwem rejestru SMPT danych dotyczących wskaźników efektywności terapii: a) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 11,8 miesiąca, b) przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – przeżycie wolne od progresji z oczekiwaną medianą 4,8 miesiąca, c) wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) – wskaźnik odpowiedzi obiektywnych z na oczekiwanym poziomie 31%; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony i dotychczas nieleczony potrójnie ujemny rak piersi; 3) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych (<1%); 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 5) kliniczny stopień zaawansowania T1-4 i N1-N2 lub T2-T4 i NO 6) wartość LVEF co najmniej 50%; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG; 10) brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii; 11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 12) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 13) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

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

2. Leczenie przerzutowego raka piersi

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

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

albo

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

albo

2.1.3. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem em-
tanzyną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi)

albo

2.1.4. leczenie przerzutowego raka piersi tukatynibem w sko-
jarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi)

albo

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

2.1.5. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem de-rukstekanem (II lub III lub IV linia leczenia anty-HER2 przerzutowego raka piersi).

Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego:

- 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi:
 - a) uogólniony (IV stopień zaawansowania)
 - lub
 - b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
- 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH);
- 3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- 4) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG;
- 5) wartość LVEF co najmniej 50%;
- 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
- 7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 8) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		
2.2. Leczenie przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje:		
2.2.1. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)		
albo		
2.2.2. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem (I linia zaawansowanego raka piersi-tylko w przypadku abemacyklibu lub rybocyklibu lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)		
albo		
2.2.3. leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji PIK3CA alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)		
albo		
2.2.4. leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z co najmniej jedną zmianą w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN kapiwasertybem w		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
skojarzeniu z fulwestrantem (I lub II lub III linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 2.2.5. leczenie przerzutowego raka piersi w monoterapii inhibitorami PARP (talazoparybem albo olaparybem) chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2 (II lub III linia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi). W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6. <u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 3) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 5) udokumentowana obecność mutacji genu PIK3CA – tylko w przypadku alpelisybu;		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
6) udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN – tylko w przypadku kapiwasertybu; 7) udokumentowana obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 8) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 9) stan: a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): – stan po obustronnym usunięciu jajników, – brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), – brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH. Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6 lub kapiwasertybu b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego (w takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6 lub kapiwasertybu. c) mężczyźni (należy rozważyć podawanie agonisty LHRH zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami postępowania klinicznego). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
kapiwasertybu; 10) kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): a) stan po obustronnym usunięciu jajników, b) brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), c) brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH, lub mężczyźni. Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania alpelisybu; 11) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubrod-WHO lub ECOG; 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 13) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z inhibitorem aromatazy: brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii u chorych w sytuacji – udokumentowanego wcześniej rzeczywistego zagrożenia niewydolności narządów mięszowych w następstwie masywnych przerzutów). Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające: a) inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy albo b) leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii).		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestranem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
18) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Dodatkowo dla pacjentek, które rozpoczęły monoterapię fulwestrantem w 1 linii leczenia hormonalnego przed 01.09.2020 r., w przypadku progresji choroby, możliwe będzie zastosowanie terapii palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy. 2.3. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 2.3.1. leczenie przerzutowego lub miejscowo nieoperacyjnego, nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitaksellem albo z gemcytabiną i karboplatiną (I linia leczenia TNBC) albo 2.3.2. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii talazoparybem albo olaparybem chorych z		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PRO- GRAMU
obecnością mutacji germlinalnych w genach BRCA1/2 (I lub II lub III linia leczenia TNBC) albo 2.3.3. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii sacytuzumabem gowitekanem (II lub III lub IV linia leczenia TNBC).		
<u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi:</u>		
1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 3) histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi; 4) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; 5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 6) udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 7) udokumentowana potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczona zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu;		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

- 8) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- 9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod-
WHO lub ECOG;
- 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 11) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;
- 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
- 13) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 14) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

3. Kryteria wyłączenia z programu

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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

kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekunów prawnych.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

11.6 Opis komparatora

11.6.1 Fulwestrant

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

Tabela 32. Charakterystyka produktu leczniczego – fulwestrant.

Charakterystyka produktu leczniczego – Fulwestrant Accord (fulwestrant)		
Zagadnienia restrykcyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	25246
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	04.04.2019 r.
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	08.02.2021 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogeny
	Kod ATC	L02BA03
	Dostępne preparaty	Fulwestrant Accord, 250 mg/ 5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	
	<u>Mechanizm działania i działania farmakodynamiczne</u>	
	Fulwestrant jest kompetycyjnym antagonistą receptora estrogenowego (ER) o powinowactwie porównywalnym z estradiolem. Fulwestrant blokuje troficzne działanie estrogenów bez nawet częściowego działania agonistycznego (estrogenopodobnego). Mechanizm działania polega na zmniejszeniu ilości (down-regulation) białka receptorowego receptora estrogenowego. W badaniach klinicznych u kobiet po menopauzie z pierwotnym rakiem piersi wykazano, że w porównaniu z placebo fulwestrant znacząco zmniejsza ilość (down-regulation) białka receptora estrogenowego w guzach zawierających receptory estrogenowe. Stwierdzono także znaczące zmniejszenie ekspresji receptora progesteronowego, co potwierdza brak wewnętrznej aktywności 9 estrogenowej. Wykazano również, że w neoadjuwantowym leczeniu guzów piersi u kobiet po menopauzie fulwestrant w dawce 500 mg w większym stopniu ogranicza ekspresję receptora estrogenowego i markera proliferacji Ki67 niż fulwestrant w dawce 250 mg.	
	<u>Właściwości farmakokinetyczne</u>	
	<u>Wchłanianie</u>	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Fulvestrant Accord (fulvestrant)

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Wydalanie

Fulvestrant jest wydalany głównie w postaci metabolitów, głównie z kałem, a mniej niż w 1% z moczem. Fulvestrant ma duży klirens ($11 \pm 1,7$ ml/min/kg), co może świadczyć o dużym udziale wątroby w wydalaniu leku. Wartość końcowego okresu półtrwania ($t_{1/2}$) po podaniu domięśniowym, zależącego od szybkości wchłaniania, oszacowano na 50 dni.

Szczególne grupy pacjentek

Populacyjna analiza danych z badań III fazy wskazuje na brak różnic w farmakokinetyce fulwestrantu w odniesieniu do wieku (zakres od 33 do 89 lat), masy ciała (40-127 kg) lub rasy.

Zaburzenia czynności nerek Lekkie do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny klinicznie na farmakokinetykę fulwestrantu.

Zaburzenia czynności wątroby Farmakokinetykę fulwestrantu oceniono w badaniu klinicznym z zastosowaniem dawki pojedynczej u kobiet z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B wg Child-Pugha). W badaniu stosowano produkt leczniczy o krótszym działaniu, podawany w dużej dawce we wstrzyknięciu domięśniowym. U kobiet z zaburzeniami czynności wątroby wartość AUC była w przybliżeniu do 2,5-krotnie większa niż u kobiet zdrowych. Oczekuje się, że takie zwiększenie ekspozycji u pacjentek otrzymujących fulvestrant będzie dobrze tolerowane. Nie badano pacjentek z ciężkimi zaburzeniami wątroby (klasa C wg Child-Pugha).

Dzieci i młodzież Farmakokinetykę fulwestrantu oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 30 dziewcząt z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym związanym z zespołem McCune’a-Albrighta (patrz punkt 5.1). Dzieci w wieku od roku do 8 lat otrzymywały co miesiąc domięśniowo fulvestrant w dawce 4 mg/kg mc. Geometryczna średnia (OS) minimalnego stężenia fulwestrantu w stanie stacjonarnym (C_{min} , ss) i AUC_{ss} wynosiły odpowiednio 4,2 (0,9) ng/ml i 3680 (1020) ng*godz/ml. Mimo ograniczonej liczby zebranych danych wydaje się, że minimalne stężenia fulwestrantu w stanie stacjonarnym u dzieci odpowiadają wartościom u dorosłych.

Fulvestrant Accord jest wskazany:

- w monoterapii do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie
 - o wcześniej nieleczonych terapią hormonalną lub

Wskazanie

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormono zależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Fulvestrant Accord (fulvestrant)	
Dawkowanie i sposób podawania	- o 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 rozsiaśanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. <i>hormone receptor</i>, HR), bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>, HER2) u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne (patrz punkt 5.1). U kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym leczenie skojarzone z palbocyklibem należy stosować jednocześnie z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. <i>luteinizing hormone releasing hormone</i>, LHRH).
	Dawkowanie Dorośle pacjentki (także w podeszłym wieku) 2 Zalecana dawka wynosi 500 mg podawanych w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg podaną po 2 tygodniach od podania pierwszej dawki. Gdy Fulvestrant Accord jest stosowany w skojarzeniu z palbocyklibem, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego palbocyklibu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem leczniczym Fulvestrant Accord z palbocyklibem i przez cały czas jego trwania pacjentki w wieku przed- i okołomenopauzalnym powinny otrzymywać leczenie agonistami LHRH zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką kliniczną.
	Szczegółne grupy pacjentek <i>Zaburzenia czynności nerek</i> Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentek z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min). U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min). U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania w tej grupie pacjentek (patrz punkt 4.4). <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentek z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Jednak u pacjentek tej grupy produkt Fulvestrant Accord należy stosować ostrożnie ze względu na możliwość zwiększonej ekspozycji na fulwestrant. Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). <i>Dzieci i młodzież</i> Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fulwestrantu u dzieci w wieku od urodzenia do 18 lat. Obecnie dostępne dane są opisane w punktach 5.1 i 5.2, ale niemożliwe jest określenie zaleceń dotyczących dawkowania.
	Sposób podawania Fulvestrant Accord należy podawać w dwóch kolejnych powolnych wstrzyknięciach domięśniowych po 5 ml (czas jednego wstrzyknięcia 1-2 minuty), po jednym w każdy pośladek. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Fulvestrant Accord w górnoboczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego. Szczegółowa instrukcja podawania, patrz punkt 6.6.
Przeciwwskazania	• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 • Cięża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6). • Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Produkt Fulvestrant Accord należy stosować ostrożnie u pacjentek z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2). Produkt Fulvestrant Accord należy stosować ostrożnie u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min). Ze względu na domięśniową drogę podania, Fulvestrant Accord należy stosować ostrożnie u pacjentek ze skazą krwotoczną, małopłytkowością lub stosujących leki przeciwzakrzepowe. U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi często występują zaburzenia zatorowo-zakrzepowe.

Charakterystyka produktu leczniczego – Fulvestrant Accord (fulvestrant)

Obserwowano je także podczas badań klinicznych z zastosowaniem fulwestrantu (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt

Fulvestrant Accord pacjentkom z grupy ryzyka. Wstrzyknięcie fulwestrantu może spowodować reakcje w miejscu podania, w tym zapalenie nerwu kulszowego, nerwoból, ból neuropatyczny i obwodową neuropatię. Należy zachować ostrożność podczas podawania fulwestrantu w górno-boczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Brak danych dotyczących odległych skutków działania fulwestrantu na kości. Ze względu na jego mechanizm działania, istnieje potencjalne ryzyko osteoporozy.

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

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

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

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

Kompetencje niezbędne do
zastosowania wnioskowanej
interwencji

11.6.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora –fulvestrant

Obecnie fulvestrant jest finansowany ze środków publicznych (MZ 18/09/2024).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Tabela 33. Obecny sposób finansowania komparatora –fulwestrant (MZ 18/09/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fulvestrantum	Fulvestrant EVER Pharma, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml	05909991411022	1019.0, Fulvestrant	470,00	507,60	538,06	538,06	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant Stada, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991422189	1019.0, Fulvestrant	470,00	507,60	538,06	538,06	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant SUN, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991389765	1019.0, Fulvestrant	460,00	496,80	526,61	526,61	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant Vi-pharm, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 250 mg/5 ml	1 amp.-strzyk. z zabezpieczeniem	05901812161871	1019.0, Fulvestrant	235,00	253,80	269,03	269,03	C.27.	bezpłatny	0
Fulvestrantum	Fulvestrant Vi-pharm, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strzyk. z zabezpieczeniem	05901812161888	1019.0, Fulvestrant	470,00	507,60	538,06	538,06	C.27.	bezpłatny	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fulwe-strantum	Fulwe-strant Accord, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991399221	1019.0, Fulwe-strant	478,00	516,24	547,21	547,21	C.27.	bezpłatny	0

11.6.2 Alpelisyb z fulwestrantem

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Piqray z dnia 19 czerwca 2024 r. (*ChPL Piqray 2024*). Charakterystykę fulwestrantu zamieszczono w rozdziale 11.6.1.

Tabela 34. Charakterystyka produktu leczniczego – alpelisyb.

Charakterystyka produktu leczniczego – Piqray (alpelisyb)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia
	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1455/001-009
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	27 lipca 2020 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	19 czerwca 2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Kod ATC		L01EM03
Dostępne preparaty		Piqray 50 mg tabletki powlekane

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Piqray (alpelisyb)

Piqray 150 mg tabletki powlekane

Piqray 200 mg tabletki powlekane

Właściwości farmakodynamiczne**Mechanizm działania**

Alpelisyb jest swoistym α inhibitorem kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (ang. phosphatidylinositol3kinase, PI3K α) klasy I. Mutacje typu „nabycia funkcji” (ang. *gain-of-function*, GOF) w genie kodującym katalityczną podjednostkę α PI3K (PIK3CA) prowadzą do aktywacji szlaku sygnałowego PI3K α i AKT, transformacji komórkowej oraz powstawania zmian nowotworowych w modelach in vitro i in vivo. W liniach komórkowych raka piersi alpelisyb hamował fosforylację substancji stanowiących cel PI3K na dalszych etapach szlaku, w tym AKT, i wykazywał aktywność w liniach komórkowych z mutacją PIK3CA. In vivo, alpelisyb hamował szlak sygnałowy PI3K/AKT i ograniczał wzrost zmiany nowotworowej w modelach heteroprzeszczepów, w tym także w modelach raka piersi. 20 Wykazano, że zahamowanie PI3K przez alpelisyb powoduje zwiększenie transkrypcji receptora estrogenowego (ER) w komórkach raka piersi. Wykazano wzmocnienie działania przeciwnowotworowego alpelisybu stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z działaniem każdego z tych leków stosowanych indywidualnie w modelach heteroprzeszczepów wywodzących się z linii komórkowych ER-dodatniego raka piersi z mutacją PIK3CA. Szlak sygnałowy PI3K/AKT odpowiada za homeostazę glukozy, a hiperglikemia jest przewidywaną reakcją niepożądaną wynikającą z zahamowania aktywności PI3K związaną z właściwym molekularnym celem działania inhibitora (ang. on-target).

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę alpelisybu oceniano u pacjentów stosujących schemat dawkowania dawką dostępną mieszczącą się w przedziale od 30 do 450 mg na dobę. Osoby zdrowe otrzymywały pojedyncze dawki doustne wynoszące od 300 do 400 mg. Farmakokinetyka była porównywalna u pacjentów z chorobami nowotworowymi i u zdrowych osób.

Wchłanianie**Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne**

Po podaniu alpelisybu doustnie mediana czasu upływającego do chwili osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (Tmax) wahała się w przedziale od 2,0 do 4,0 godzin, niezależnie od podanej dawki, czasu lub schematu dawkowania. Na podstawie modelowania wchłaniania ustalono, że biodostępność jest bardzo duża (>99%) po posiłku, ale mniejsza na czczo (~68,7% w przypadku dawki 300 mg). Można oczekiwać, że w przypadku podawania alpelisybu codziennie stężenie osoczowe stanu stacjonarnego osiągnięte zostanie u większości pacjentów 3 dni po rozpoczęciu leczenia.

Wpływ pokarmu

Pokarm wpływa na wchłanianie alpelisybu. U zdrowych ochotników po podaniu doustnym pojedynczej dawki alpelisybu 300 mg spożycie wysokokalorycznego posiłku bogatego w tłuszcz (985 kalorii i 58,1 g tłuszczu) spowodowało zwiększenie wartości AUCinf o 73%, a wartości Cmax o 84%, natomiast spożycie niskokalorycznego posiłku o obniżonej zawartości tłuszczu (334 kalorii i 8,7 g tłuszczu) spowodowało zwiększenie wartości AUCinf o 77%, a wartości Cmax o 145% w porównaniu ze stanem na czczo. Nie stwierdzono istotnej różnicy między wysokokalorycznym posiłkiem bogatym w tłuszcz a niskokalorycznym posiłkiem o obniżonej zawartości tłuszczu pod względem wartości AUCinf, przy stosunku średnich geometrycznych wynoszącym 0,978 (CI: 0,876; 1,09), co wskazuje na to, że ani zawartość tłuszczu, ani całkowita podaż kalorii nie mają znaczącego wpływu na wchłanianie. Możliwą przyczyną wpływu pokarmu na wchłanianie jest zwiększenie rozpuszczalności w przewodzie pokarmowym przez żółć wydzielaną w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Dlatego produkt leczniczy Piqray należy przyjmować bezpośrednio po posiłku, codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Dystrybucja

Alpelisyb w stopniu umiarkowanym wiąże się z białkami, przy czym wolna frakcja stanowi 10,8% niezależnie od stężenia. Alpelisyb rozkłada się równo między krwinki czerwone a osocze, przy czym średni stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi in vivo 1,03. Alpelisyb jest substratem ludzkich transporterów usuwających (ang. efflux transporters), dlatego należy spodziewać się, że nie przechodzi przez barierę krew-mózg. Szacuje się, że objętość dystrybucji

Charakterystyka produktu leczniczego – Piqray (alpelisyb)

alpelisybu w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) wynosi 114 litrów (współczynnik zmienności międzysobniczej CV% = 49%).

Metabolizm

W badaniach *in vitro* wykazano, że główny szlak metaboliczny polega na powstawaniu metabolitu BZG791 w wyniku chemicznej i enzymatycznej hydrolizy amidowej, a następnie hydroksylacji z udziałem CYP3A4. Alpelisyb jest hydrolizowany w ustroju w drodze rozkładu chemicznego i rozkładu enzymatycznego przez wykazujące wszędzie ekspresję wysokowydajne enzymy (esterazy, amidazy, cholinesterazy) występujące nie tylko w wątrobie. Metabolity powstające przy udziale CYP3A4 i glukuronidy stanowią ~15% podanej dawki; metabolit BZG791 stanowi ~40-45% dawki. Reszta dawki alpelisybu, która została wykryta jako postać niezmienniona alpelisybu w moczu i kale, była wydalana jako alpelisyb lub nie została wchłonięta.

Eliminacja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej po spożyciu pokarmu wykazano, że klirens alpelisybu jest niewielki i wynosi 9,2 l/h (CV% 21%). Okres półtrwania określony w oparciu o dane z populacji niezależnie od wysokości dawki i czasu wynosił od 8 do 9 godzin w stanie równowagi stężenia w przypadku podawania dawki 300 mg raz na dobę. W badaniu masy u ludzi po podaniu doustnym alpelisyb i jego metabolity wykryto głównie w kale (81,0%), jako alpelisyb lub zmetabolizowane do BZG791. Wydalanie z moczem ma pomniejsze znaczenie (13,5%), a alpelisyb wydalany jest w postaci niezmiennionej (2%). Po podaniu doustnym [^{14}C]-alpelisybu w dawce pojedynczej, 94,5% całkowitej podanej dawki radioaktywnej odzyskano w ciągu 8 dni.

Liniowość lub nieliniowość

Wykazano, że po spożyciu posiłku farmakokinetyka ma charakter liniowy w odniesieniu do dawki i czasu w przedziale dawek od 30 do 450 mg. Po podaniu wielokrotnym ekspozycja na alpelisyb (AUC) w stanie stacjonarnym jest tylko nieznacznie większa niż po podaniu w dawce pojedynczej, przy czym średni współczynnik kumulacji wynosił od 1,3 do 1,5 w przypadku schematu dawkowania raz na dobę.

Interakcje metaboliczne

Substraty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6 W badaniu interakcji międzylekowych, jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek alpelisybu 300 mg z pojedynczą dawką wrażliwych substratów CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP2B6 (bupropion) podawane w postaci zmieszanej, wykazały brak klinicznie istotnej interakcji farmakokinetycznej. Dane dotyczące substratu CYP2B6 (bupropion) należy interpretować ostrożnie ze względu na małą wielkość próbkki. U zdrowych osób jednoczesne podawanie substratu CYP2C9 (S-warfaryny) z wielokrotnymi dawkami 300 mg alpelisybu w stanie stacjonarnym zwiększało ekspozycję na S-warfarynę średnio o 34% i 19% odpowiednio dla AUC_{inf} i C_{max} w porównaniu z podawaniem samej S-warfaryny. Oznacza to, że alpelisyb jest łagodnym inhibitorem CYP2C9. W badaniu interakcji międzylekowych z wrażliwym substratem CYP3A4 i P-gp, ewerolimumem, u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, AUC wzrosło o 11,2%. Nie należy spodziewać się wystąpienia klinicznie znaczącej zmiany na skutek interakcji międzylekowych z substratami CYP3A4.

Induktory CYP3A4 W badaniu interakcji z innymi lekami, w którym alpelisyb podawano jednocześnie z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4, potwierdzono, że istnieje klinicznie istotna interakcja farmakokinetyczna między alpelisybem a silnymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Interakcje oparte na transporterach Na podstawie danych z badań *in vitro* nie można odrzucić hamowania przez alpelisyb [i (lub) jego metabolit BZG791] nerkowego transportera anionów organicznych OAT3 u pacjentów po podaniu dawki terapeutycznej. Wykazano, że w warunkach *in vitro* alpelisyb wywiera jedynie słabe działanie hamujące wobec wykazujących wszędzie ekspresję transporterów usuwających (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), transporterów substancji rozpuszczonych u wejścia do wątroby (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) i transporterów substancji rozpuszczonych w nerkach (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Stężenie układowe frakcji niezwiązanej w stanie równowagi (lub stężenie u wejścia do wątroby), zarówno w przypadku dawki terapeutycznej, jak i maksymalnej dawki tolerowanej, jest istotnie niższe od ustalonej eksperymentalnie stałej inhibicji dla frakcji niezwiązanej lub IC₅₀, dlatego zahamowanie nie przekłada się na istotność kliniczną. Ze

Charakterystyka produktu leczniczego – Piqray (alpelisyb)

względnie na duże stężenia alpelisybu w świetle jelita nie można całkowicie wykluczyć wpływu na P-gp i BCRP w jelicie.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ wieku, masy ciała i płci W analizie farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że wiek, masa ciała ani płeć nie wpływają w sposób znaczący klinicznie na poziom ekspozycji ustrojowej na alpelisyb w stopniu wymagającym modyfikacji dawki produktu leczniczego Piqray.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat) Nie określono farmakokinetyki produktu leczniczego Piqray u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starsze) 117 spośród 284 pacjentów otrzymujących produkt Piqray w badaniu fazy III (w grupie leczenia alpelisybem podawanym łącznie z fulwestrantem) było w wieku ≥ 65 lat, a 34 pacjentów było w wieku między 75 a 87 lat. Nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących ekspozycji na Piqray między tymi pacjentami a osobami młodszymi (patrz punkt 4.2).

Rasa/pochodzenie etniczne W analizach farmakokinetyki populacyjnej i analizach farmakokinetyki z badania fazy I prowadzonego z udziałem pacjentów z Japonii z chorobami nowotworowymi wykazano, że pochodzenie etniczne nie wpływa w sposób znaczący klinicznie na poziom ekspozycji ustrojowej na produkt leczniczy Piqray. Parametry farmakokinetyczne określone w modelach niekompartimentowych po podaniu produktu leczniczego Piqray w dawce pojedynczej i w wielokrotnych dawkach dobowych u pacjentów z Japonii były bardzo podobne do parametrów obserwowanych w populacji osób rasy białej.

Zaburzenia czynności nerek Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono 117 pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min), 108 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR$ od 60 do <90 ml/min/1,73 m²) / (CL_{Cr} od 60 do <90 ml/min) i 45 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR$ od 30 do <60 ml/min/1,73 m²), wykazano że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na poziom ekspozycji na alpelisyb (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby Na podstawie badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazano, że umiarkowani i ciężkie zaburzenia czynności wątroby mają nieistotny wpływ na poziom ekspozycji na alpelisyb (patrz punkt 4.2). Średnia ekspozycja na alpelisyb zwiększyła się 1,26-krotnie u pacjentów z ciężkimi (GMR: 1,00 dla C_{max} ; 1,26 dla AUC_{last}/AUC_{inf}) zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono 230 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i 41 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, a nie uwzględniono żadnych pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, popartych dodatkowo wynikami ze specjalnego badania dotyczącego zaburzeń czynności wątroby wykazano, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na poziom ekspozycji na alpelisyb (patrz punkt 4.2).

Wskazanie

Produkt leczniczy Piqray jest wskazany w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatnim) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym) oraz mutacją *PIK3CA*, w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii (patrz punkt 5.1 ChPL).

Dawkowanie**Dawkowanie i sposób podawania**

Zalecana dawka to 300 mg alpelisybu (2 tabletki powlekane po 150 mg) przyjmowane raz na dobę w sposób nieprzerwany. Produkt leczniczy Piqray należy przyjmować bezpośrednio po posiłku, codziennie mniej więcej o tej samej porze (patrz punkt 5.2 ChPL). Maksymalna zalecana dawka dobową produktu Piqray wynosi 300 mg.

W razie pominięcia dawki produktu leczniczego Piqray można ją przyjąć bezpośrednio po posiłku w ciągu 9 godzin od zwykłej pory podawania produktu. Jeśli upłynie ponad 9 godzin, dawkę wyznaczoną w tym dniu należy pominąć. Następnego dnia produkt leczniczy Piqray należy przyjąć o zwykłej porze. Jeśli po przyjęciu dawki produktu leczniczego Piqray pacjent zwymiotuje, nie powinien przyjmować dodatkowej dawki w tym dniu. Następnego dnia należy wznowić leczenie według zwykłego schematu, przyjmując dawkę o zwykłej porze.

Charakterystyka produktu leczniczego – Piqray (alpelisyb)

Produkt leczniczy Piqray należy podawać jednocześnie z fulwestrantem. Zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w 1, 15 i 29 dniu terapii, a następnie raz w miesiącu. Należy zapoznać się z pełną informacją dotyczącą przepisywania fulwestrantu.

Leczenie należy kontynuować, dopóki widoczne są korzyści kliniczne lub dopóki nie wystąpią nieakceptowane objawy toksyczności. Może być konieczna modyfikacja dawki w celu poprawy tolerancji.

Modyfikacja dawki

W przypadku ciężkich lub nietolerowanych działań niepożądanych produktu (ang. *adverse drug reaction*, ADR) może być wymagane przerwanie dawkowania na pewien czas, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania produktu Piqray. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, wytyczne dotyczące zmniejszania dawki w przypadku wystąpienia ADR podano w Tabeli 1. Zaleca się maksymalnie dwukrotne zmniejszenie dawki, po czym należy definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray. Dawkę należy zmniejszać na podstawie najcięższych, poprzedzających interwencję, objawów toksyczności.

Tabela 1 Zalecane wytyczne dotyczące zmniejszania dawki produktu Piqray w przypadku wystąpienia ADR ¹.

Dawka produktu Piqray	Dawka i schemat dawkowania	Liczba i moc tabletek
Dawka początkowa	300 mg na dobę w sposób nieprzerwany	2 tabletki po 150 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	250 mg na dobę w sposób nieprzerwany	1 tabletką 200 mg i 1 tabletką 50 mg
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg na dobę w sposób nieprzerwany	1 tabletką 200 mg

¹ W przypadku zapalenia trzustki dozwolone jest tylko jednorazowe zmniejszenie dawki.

W Tabelach 2-5 przedstawiono w skrócie wytyczne dotyczące przerywania dawkowania, zmniejszania dawki lub zaprzestania podawania produktu Piqray w ramach leczenia określonych ADR. Ustalając plan postępowania oparty na indywidualnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem produktem Piqray u każdego pacjenta, należy kierować się oceną kliniczną lekarza prowadzącego z uwzględnieniem potwierdzenia parametrów laboratoryjnych, jeśli zajdzie taka konieczność.

Hiperglikemia

Należy zawsze rozważyć konsultację z pracownikiem ochrony zdrowia mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii. Jest to zalecane w przypadku pacjentów w stanie przedcukrzycowym lub u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo (FG) >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l, ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥30 lub w wieku ≥75 lat. Należy zawsze przeprowadzić konsultację z diabetologiem lub pracownikiem ochrony zdrowia mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii u pacjentów z cukrzycą.

Tabela 2 Modyfikacja dawki i sposób postępowania w przypadku hiperglikemii

Stężenie glukozy na czczo (FG) ¹	Zalecenia
Modyfikacja dawki i postępowanie powinno opierać się wyłącznie na stężeniu glukozy (w osoczu/krwii) na czczo.	
>GGN-160 mg/dl lub >GGN-8,9 mmol/l	Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Należy rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe ² .
>160-250 mg/dl lub >8,9-13,9 mmol/l	Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Należy rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub

Charakterystyka produktu leczniczego – Piqray (alpelisyb)

	zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe². Jeśli w ciągu 21 dni stężenie glukozy na czczo nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l mimo stosowania odpowiednich doustnych leków przeciwcukrzycowych^{2,3}, należy zmniejszyć dawkę produktu Piqray o 1 poziom i postępować według zaleceń właściwych dla wartości FG.
>250-500 mg/dl lub >13,9-27,8 mmol/l	Przerwać podawanie produktu Piqray. Rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe² i rozważyć stosowanie dodatkowych leków przeciwcukrzycowych, takich jak insulina³ przez 1-2 dni, dopóki nie ustąpi hiperglikemia, w zależności od wskazań klinicznych. Zastosować nawadnianie drogą dożylną i rozważyć odpowiednie leczenie (np. wyrównać zaburzenia elektrolitowe / kwasicyę ketonową / zaburzenia hiperosmolarne). Jeśli stężenie glukozy na czczo obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, wznowić podawanie produktu Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom. Jeśli stężenie glukozy na czczo nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, zaleca się konsultację z pracownikiem ochrony zdrowia mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii. Jeśli stężenie glukozy na czczo nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 21 dni po zastosowaniu odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej^{2,3}, należy definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray.
>500 mg/dl lub >27,8 mmol/l	Przerwać podawanie produktu Piqray. Rozpocząć podawanie odpowiednich leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować leczenie przeciwcukrzycowe^{2,3} (zastosować nawadnianie drogą dożylną i rozważyć właściwe leczenie [np. wyrównać zaburzenia elektrolitowe / kwasicyę ketonową / zaburzenia hiperosmolarne]), wykonać badania kontrolne w ciągu 24 godzin i w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych. Jeśli stężenie glukozy na czczo obniży się do ≤ 500 mg/dl lub $\leq 27,8$ mmol/l, postępować według zaleceń właściwych dla wartości FG 500 mg/dl lub >27,8 mmol/l, definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray
1 Stężenie glukozy na czczo odpowiada klasyfikacji hiperglikemii według CTCAE w wersji 4.03; CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) = ogólne kryteria terminologiczne NCI dotyczące zdarzeń niepożądanych. 2 Należy rozpocząć podawanie stosownych leków przeciwcukrzycowych, takich jak metformina, inhibitory SGLT2 lub leki uwrażliwiające na działanie insuliny (takie jak tiazolidynediony lub inhibitory dipeptydylopeptydazy 4) i sprawdzić w odpowiedniej informacji w sprawie ordynacji	

Charakterystyka produktu leczniczego – Piqray (alpelisyb)

produktu leczniczego zalecenia dotyczące dawkowania oraz modyfikacji dawki, w tym także miejscowe wytyczne w sprawie leczenia cukrzycy. W badaniu klinicznym fazy III zalecano podawanie metforminy według następujących wytycznych: należy rozpocząć podawanie metforminy w dawce 500 mg raz na dobę. W zależności od tolerancji dawkę metforminy można zwiększyć do 500 mg dwa razy na dobę, następnie do 500 mg przyjmowanych podczas śniadania i 1 000 mg przyjmowanych podczas posiłku spożywanego wieczorem, a później dodatkowo zwiększyć do 1 000 mg dwa razy na dobę, jeśli zajdzie taka konieczność (patrz punkt 4.4 ChPL).

3 Insulinę można stosować przez 1-2 dni, dopóki nie ustąpi hiperglikemia, tak jak zalecano w badaniu klinicznym fazy III. W większości przypadków hiperglikemii spowodowanych przez alpelisyb może to jednak nie być konieczne, zważywszy na krótki okres półtrwania alpelisybu i przewidywaną normalizację stężenia glukozy po przerwaniu podawania produktu Piqray.

Stwierdzono, że występująca wyjściowo cukrzyca i stan przedcukrzycowy, wyjściowy BMI ≥ 30 i wyjściowy wiek pacjenta ≥ 75 lat są czynnikami ryzyka hiperglikemii u pacjentów leczonych alpelisybem. Te czynniki ryzyka występowały u 74,7% pacjentów z hiperglikemią dowolnego stopnia oraz u 86,2% pacjentów z hiperglikemią stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.4 ChPL).

Wysypka

Można rozważyć profilaktyczne podanie doustnego leku przeciwhistaminowego w chwili rozpoczęcia leczenia produktem Piqray. Ponadto zaleca się podanie leków przeciwhistaminowych w celu opanowania objawów wysypki. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo w chwili wystąpienia pierwszych oznak wysypki i rozważyć podawanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym w przypadku wysypki o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Zależnie od nasilenia wysypki może być wymagane przerwanie dawkowania, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania produktu Piqray zgodnie z opisem w Tabeli 3 (patrz punkt 4.8 ChPL).

Tabela 3 Modyfikacja dawki i sposób postępowania w przypadku wysypki

Stopień nasilenia ¹	Zalecenia
Wszystkie stopnie	Zawsze należy rozważyć konsultację u dermatologa.
Stopień 1. (<10% pola powierzchni ciała z czynną toksyczną reakcją skórą)	Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Rozpocząć leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo. Rozważyć dodanie doustnego leku przeciwhistaminowego w celu opanowania objawów. Jeśli wysypka nie ulegnie poprawie w ciągu 28 dni stosowania odpowiedniego leczenia, należy włączyć kortykosteroid o działaniu ogólnoustrojowym w małej dawce.
Stopień 2. (10-30% pola powierzchni ciała z czynną toksyczną reakcją skórą)	Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Rozpocząć lub zintensyfikować leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo i doustnym lekiem przeciwhistaminowym. Rozważyć leczenie kortykosteroidem o działaniu ogólnoustrojowym w małej dawce. Jeśli wysypka ulegnie poprawie do stopnia ≤ 1 . w ciągu 10 dni, można zakończyć podawanie kortykosteroidu o działaniu ogólnoustrojowym.
Stopień 3. (np. ciężka wysypka nieodpowiadająca na leczenie zachowawcze) (>30% pola powierzchni ciała z czynną toksyczną reakcją skórą)	Przerwać podawanie produktu Piqray do czasu poprawy nasilenia wysypki do stopnia ≤ 1 . Rozpocząć lub zintensyfikować leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo/o działaniu ogólnoustrojowym i lekiem przeciwhistaminowym. Po złagodzeniu nasilenia wysypki do stopnia ≤ 1 . wznowić podawanie produktu Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom
Stopień 4. (np. ciężkie reakcje pęcherzowe, zmiany pęcherzykowe lub złuszczenie się skóry) (dowolny % pola powierzchni ciała z	Definitywnie zakończyć podawanie produktu Piqray.

Charakterystyka produktu leczniczego – Piqray (alpelisyb)

towarzyszącym rozległym nadkażeniem, gdy wskazane jest podanie antybiotyków dożylnie; następstwa zagrażające życiu)

1 Klasyfikacji według CTCAE w wersji 5.0

Tabela 4 Modyfikacja dawki i postępowanie z biegunką lub zapaleniem okrężnicy

Stopień nasilenia ¹	Zalecenia
Stopień 1.	Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych.
Stopień 2. ²	Przerwać podawanie produktu Piqray. Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych. Jeśli biegunka lub zapalenie okrężnicy ulegnie poprawie do stopnia $\leq 1.$, wznowić leczenie produktem Piqray w tej samej dawce. W przypadku ponownego wystąpienia biegunki lub zapalenia okrężnicy w stopniu $\geq 2.$, przerwać podawanie produktu Piqray aż do uzyskania poprawy do stopnia $\leq 1.$, a następnie wznowić podawanie produktu Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom.
Stopień 3. ^{2,3}	Przerwać podawanie produktu Piqray. Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych. Jeśli biegunka lub zapalenie okrężnicy ulegnie poprawie do stopnia $\leq 1.$, wznowić leczenie produktem Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom
Stopień 4. ^{2,3}	Definitywnie zakończyć podawanie produktu Piqray

1 Klasyfikacja według CTCAE wersja 5.0.

2 W przypadku stopnia $\geq 2.$ należy rozważyć dodatkowe leczenie, takie jak podanie steroidów.

3 Pacjenci powinni dodatkowo otrzymać leczenie zgodne z lokalnie obowiązującym standardem postępowania, obejmujące kontrolowanie stężenia elektrolitów, podawanie przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych produktów leczniczych i (lub) uzupełnienie płynów oraz suplementację elektrolitów, w zależności od wskazań klinicznych.

Inne objawy toksyczności

Tabela 5 Modyfikacja dawki i sposób postępowania w przypadku innych objawów toksyczności (z wyłączeniem hiperglikemii, wysypki i biegunki lub zapalenia okrężnicy)

Stopień nasilenia ¹	Zalecenia
Stopień 1. lub 2.	Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stosownie do wskazań klinicznych ^{2,3} .
Stopień 3.	Przerwać dawkowanie produktu Piqray do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia $\leq 1.$, a następnie wznowić podawanie produktu Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom ² .
Stopień 4.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu Piqray ³ .

1 Klasyfikacji według CTCAE w wersji 5.0

2 W przypadku zapalenia trzustki stopnia 2. i 3. przerwać dawkowanie produktu Piqray, dopóki nie nastąpi poprawa do stopnia $\leq 1.$, a następnie wznowić jego podawanie w dawce mniejszej o jeden poziom. Dozwolone jest tylko jednorazowe zmniejszenie dawki. Jeśli objawy toksyczności nawrócą, definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray.

Charakterystyka produktu leczniczego – Piqray (alpelisyb)

3 W przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2., należy przerwać podawanie produktu Piqray aż do złagodzenia tych odchyień do stopnia ≤ 1 ., a następnie wznowić leczenie w tej samej dawce, jeśli zaburzenie ustąpiło w ciągu ≤ 14 dni lub wznowić leczenie w dawce mniejszej o jeden poziom, jeśli zaburzenie ustąpiło w ciągu >14 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku Nie jest konieczna modyfikacja schematu dawkowania u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 5.2 ChPL). Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat, a zwłaszcza u pacjentów w wieku ≥ 85 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2 ChPL). Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ze względu na brak doświadczeń związanych ze stosowaniem produktu Piqray w tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby Na podstawie badania dotyczącego zaburzeń czynności wątroby u osób bez nowotworów z osłabioną czynnością wątroby ustalono, że nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio stopnia A, B i C wg klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Piqray u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Piqray przeznaczony jest do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości. Nie należy ich żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem. Nie należy przyjmować tabletek połamanych, popękanych ani uszkodzonych w inny sposób.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Fulwestrant

Ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów stosujących wcześniej fulwestrant ($n=39$, badanie CBYL719X2101), uważa się, że skuteczność nie została ustalona w tej populacji (patrz punkt 5.1 ChPL).

Nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)

U pacjentów leczonych produktem Piqray zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznej, wstrząsu anafilaktycznego oraz obrzęku naczynioruchowego) z towarzyszącymi objawami, między innymi takimi jak duszność, nagłe zaczerwienienie skóry, wysypka, gorączka lub tachykardia (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray i nie podawać go ponownie u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości. Należy szybko rozpocząć właściwe leczenie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Ciężkie reakcje skórne**

Po zastosowaniu alpelisybu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych. W badaniu klinicznym III fazy zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i rumień wielopostaciowy (EM) zgłoszono odpowiednio u 1 (0,4%) i 3 (1,1%) pacjentów. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.8 ChPL). Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Piqray u pacjentów z ciężkimi reakcjami skórными w wywiadzie. Pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych (np. o zapowiadającej chorobę gorączce, objawach grypopodobnych, zmianach dotyczących błon śluzowych lub postępującej wysypce skórnej). Jeśli pojawią się przedmiotowe lub podmiotowe objawy ostrej reakcji skórnej, należy przerwać podawanie produktu Piqray do czasu ustalenia etiologii tej reakcji. Zaleca się konsultację u dermatologa. W przypadku potwierdzenia ciężkiej reakcji skórnej należy definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray. Nie należy ponownie podawać produktu Piqray u pacjentów, u których wystąpiły opisane wcześniej ciężkie reakcje skórne. Jeśli rozpoznanie ciężkiej reakcji skórnej nie potwierdzi się, może być konieczne przerwanie leczenia produktem Piqray, zmniejszenie dawki produktu lub zakończenie terapii zgodnie z opisem w Tabeli 3 (patrz punkt 4.2 ChPL).

Charakterystyka produktu leczniczego – Piqray (alpelisyb)

Hiperglikemia

U pacjentów leczonych produktem Piqray obserwowano przypadki ciężkiej hiperglikemii, niekiedy przebiegające z nieketonowym hiperglikemicznym zespołem hipermolalnym (ang. hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome, HHNKS) lub z kwasicą ketonową. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano pewną liczbę przypadków kwasicy ketonowej zakończonej zgonem. W badaniu klinicznym fazy III hiperglikemia występowała częściej u pacjentów, u których podczas badań przesiewowych stwierdzono cukrzycę (u 0 z 12 pacjentów [0%] stopnia 1.-2. oraz u 10 z 12 pacjentów [83,3%] stopnia 3.-4.), stan przedcukrzycowy (u 42 ze 159 pacjentów [26,4%] stopnia 1.-2. oraz u 77 ze 159 pacjentów [48,4%] stopnia 3.-4.), u pacjentów z BMI ≥ 30 (u 13 z 74 pacjentów [17,6%] stopnia 1.-2. i u 38 z 74 pacjentów [51,4%] stopnia 3.-4.) lub w wieku ≥ 75 lat (u 6 z 34 pacjentów [17,6%] stopnia 1.-2. i u 19 z 34 pacjentów [55,9%] stopnia 3.-4.) Hiperglikemia może szybko wystąpić po rozpoczęciu leczenia, dlatego zaleca się częste samodzielne kontrolowanie stężenia glukozy przez pacjentów w okresie pierwszych 4 tygodni, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 tygodni terapii, stosownie do wskazań klinicznych. W Tabeli 6 podano specjalny zalecany harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo. W badaniu klinicznym fazy III u pacjentów z cukrzycą w wywiadzie zintensyfikowano doustne leczenie przeciwcukrzycowe w czasie stosowania produktu Piqray. Wszystkim pacjentom należy przekazać zalecenia dotyczące zmian stylu życia, które mogą zmniejszyć ryzyko hiperglikemii (np. ograniczenia żywieniowe i aktywność fizyczna).

Tabela 6 Harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo

	Zalecany harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo oraz stężenia HbA1c u wszystkich pacjentów leczonych produktem Piqray	Zalecany harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo oraz stężenia HbA1c u pacjentów z cukrzycą, stanem przedcukrzycowym, BMI ≥ 30 lub w wieku ≥ 75 lat leczonych produktem Piqray
W czasie badań przesiewowych przed rozpoczęciem leczenia produktem Piqray	Oznaczyć stężenie glukozy w osoczu na czczo i stężenie HbA1c oraz zoptymalizować stężenie glukozy we krwi u pacjenta (patrz Tabela 2).	
Po rozpoczęciu leczenia produktem Piqray	Monitorować stężenie glukozy na czczo w tygodniu 1., 2., 4., 6. i 8. po rozpoczęciu leczenia, a następnie co miesiąc.	Należy monitorować/pacjent powinien samodzielnie monitorować stężenie glukozy na czczo codziennie w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Następnie, należy kontynuować monitorowanie stężenia glukozy na czczo tak często, jak to konieczne w ramach postępowania z hiperglikemią, zgodnie z zaleceniami pracownika ochrony zdrowia*.
	Należy regularnie monitorować/pacjent powinien samodzielnie monitorować stężenie glukozy na czczo, częściej w okresie pierwszych 4 tygodni, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia, zgodnie z zaleceniami pracownika ochrony zdrowia*.	
	Stężenie HbA1c należy skontrolować po 4 tygodniach leczenia, a następnie co 3 miesiące.	
Jeśli wystąpi hiperglikemia po rozpoczęciu leczenia produktem Piqray	Należy regularnie monitorować stężenie glukozy na czczo, według miejscowych standardów postępowania, co najmniej do czasu obniżenia się stężenia glukozy na czczo do prawidłowego poziomu.	

Charakterystyka produktu leczniczego – Piqray (alpelisyb)

W czasie stosowania leku przeciwcukrzycowego należy nadal kontrolować stężenie glukozy na czczo co najmniej raz w tygodniu przez 8 tygodni, a następnie raz na 2 tygodnie oraz kontrolować stężenie glukozy na czczo zgodnie z zaleceniami pracownika ochrony zdrowia mającego doświadczenie w leczeniu hiperglikemii.

* Monitorowanie stężenia glukozy należy zawsze wykonywać na polecenie lekarza w zależności od wskazań klinicznych.

Pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach hiperglikemii (np. o wzmożonym pragnieniu, częstszym niż zwykle oddawaniu moczu lub oddawaniu moczu w ilościach większych niż zazwyczaj, zwiększonym łaknieniu z towarzyszącą utratą masy ciała). Spośród 190 pacjentów z hiperglikemią u 87,4% (166/190) zastosowano leczenie lekami przeciwcukrzycowymi, a 75,8% (144/190) zgłaszało stosowanie metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. insuliną, inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), inhibitorami SGLT2 i sulfonilomocznikami). Doustne leki przeciwcukrzycowe były stosowane u 154 pacjentów. Siedemnastu (11,0%) spośród tych 154 pacjentów zakończyło leczenie badane z powodu hiperglikemii. Jednoczesne podawanie leku zawierającego insulinę zastosowano u 54 pacjentów; 13 (24,1%) spośród tych pacjentów zakończyło badane leczenie z powodu hiperglikemii. Spośród 162 pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥ 2 . u 155 nastąpiła poprawa przynajmniej o 1 stopień, mediana czasu do poprawy od wystąpienia pierwszego zdarzenia wyniosła 8 dni (95% CI: 8 do 10 dni). Spośród pacjentów z podwyższonym stężeniem glukozy w osoczu na czczo, którzy kontynuowali leczenie fulwestrantem po zakończeniu przyjmowania produktu Piqray (n=58), u 98,3% (n=57) stężenie glukozy w osoczu na czczo powróciło do poziomu wyjściowego. Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu Piqray u pacjentów z cukrzycą typu I i niekontrolowaną cukrzycą typu II, ponieważ pacjentów tych wykluczono z udziału w badaniu klinicznym fazy III. Do badania włączono pacjentów z cukrzycą typu II stwierdzoną w wywiadzie chorobowym. Pacjenci z cukrzycą w wywiadzie mogą wymagać intensyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego. Należy ich bardzo dokładnie monitorować. Zależnie od nasilenia hiperglikemii może być wymagane przerwanie dawkowania, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania produktu Piqray zgodnie z opisem w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2).

Zapalenie płuc

U pacjentów leczonych produktem Piqray w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie zapalenia płuc, w tym ciężkie przypadki zapalenia płuc/ostrej choroby śródmiąższowej płuc. Pacjentom należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali wszelkie nowe objawy lub nasilenie istniejących objawów ze strony układu oddechowego. U pacjentów, u których wystąpiły nowe objawy lub stwierdzono nasilenie istniejących już objawów ze strony układu oddechowego, albo u których podejrzewa się zapalenie płuc, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem Piqray i przeprowadzić ocenę pod kątem zapalenia płuc. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów zgłaszających się z nieswoistymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, takimi jak niedotlenienie, kaszel, duszność lub nacieki śródmiąższowe w badaniu radiologicznym oraz u osób, u których na podstawie wyników odpowiednich badań diagnostycznych wykluczono przyczynę zakaźną, nowotworową i inne przyczyny. Podawanie produktu Piqray należy definitywnie zakończyć u wszystkich pacjentów z potwierdzonym zapaleniem płuc.

Biegunka lub zapalenie okrężnicy

Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia biegunki i innych objawów zapalenia okrężnicy, takich jak ból brzucha oraz obecność śluzu lub krwi w stolcu. Ciężką biegunkę i jej kliniczne następstwa, takie jak odwodnienie i ostre uszkodzenie nerek zgłaszano podczas leczenia produktem leczniczym Piqray i ustąpiły one po podjęciu odpowiedniej interwencji. U 59,5% pacjentów (n=169) biegunka wystąpiła podczas leczenia produktem leczniczym Piqray. Biegunka stopnia 3. wystąpiła u 7% (n=20) pacjentów i nie zgłoszono przypadków w 4. stopniu nasilenia. Wśród pacjentów z biegunką stopnia 2. lub 3. (n=76) mediana czasu do początku biegunki wyniosła 50 dni (zakres: 1 do 954 dni). Zmniejszenie dawki produktu leczniczego Piqray było konieczne u 5,6% pacjentów, a 2,8% pacjentów zakończyło leczenie produktem leczniczym Piqray z powodu

Charakterystyka produktu leczniczego – Piqray (alpelisyb)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	biegunki. U 169 pacjentów z biegunką podanie leków przeciwbiegunkowych (np. loperamidu) w celu opanowania objawów było konieczne u 64,5% (109/169). W zależności od nasilenia biegunki lub zapalenia okrężnicy może zająć konieczność przerwania podawania produktu leczniczego Piqray, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 4 (patrz punkt 4.2). Należy doradzić pacjentom rozpoczęcie leczenia przeciwbiegunkowego, zwiększenie ilości płynów przyjmowanych doustnie i powiadomienie lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia biegunki lub innych objawów zapalenia okrężnicy podczas leczenia produktem leczniczym Piqray. W przypadku zapalenia okrężnicy można rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia, takiego jak steroidy, w zależności od wskazań klinicznych.
	Martwica kości szczęki Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego lub następowego stosowania produktu leczniczego Piqray i bisfosfonianów lub inhibitorów liganda receptora RANK (np. denozumabu). Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Piqray u pacjentów z trwającą martwicą kości szczęki spowodowaną wcześniejszym lub jednoczesnym leczeniem bifosfonianami/denozumabem. Należy doradzić pacjentom niezwłoczne zgłaszanie wszelkich nowych objawów w obrębie jamy ustnej lub nasilenia istniejących objawów (takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, niegojące się owrzodzenia w jamie ustnej lub wydzielina) występujące podczas leczenia produktem Piqray. U pacjentów, u których wystąpi martwica kości szczęki należy rozpocząć standardowe postępowanie medyczne.
	Objawy zajęcia narządów trzewnych Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego nie były badane u pacjentów z objawami zajęcia narządów trzewnych.
	Sód Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.
	Leczenie produktem Piqray powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Do leczenia produktem Piqray należy kwalifikować pacjentów z zaawansowanym HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi na podstawie obecności mutacji PIK3CA w próbkach tkanki nowotworowej lub osocza wykrytej przy użyciu zwalidowanej metody analitycznej. Gdy w próbce osocza nie wykryto mutacji, należy zbadać wycinek tkanki nowotworowej, jeśli jest dostępny.

11.6.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora – alpelisyb z fulwestrantem

Obecnie alpelisyb jest finansowany ze środków publicznych (MZ 18/09/2024). Fulwestrant jest finansowany ze środków publicznych; opis jego finansowania przedstawiono w załącznikach 11.3. i 11.6.1.1.

Tabela 35. Obecny sposób finansowania komparatora – alpelisyb z fulwestranem.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Alpelisyb	Piqray, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	07613421024826	1264.0, Alpelisyb	12500,00	13500,00	14310,00	14310,00	B.9.FM.	bezpłatny	0
Alpelisyb	Piqray, tabl. powł., 200 mg	28 szt.	07613421024840	1264.0, Alpelisyb	12500,00	13500,00	14310,00	11448,00	B.9.FM.	bezpłatny	0
Alpelisyb	Piqray, tabl. powł., 50+200 mg	56 szt. (28 x 50 mg + 28 x 200 mg)	07613421024833	1264.0, Alpelisyb	12500,00	13500,00	14310,00	14310,00	B.9.FM.	bezpłatny	0

11.6.3 Letrozol

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Aromek z dnia 02.04.2014 r. (*ChPL Aromek 2014*).

Tabela 36. Charakterystyka produktu leczniczego – letrozol.

Charakterystyka produktu leczniczego – Aromek (letrozol)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Celon Pharma S.A. ul. Ogrodowa 2A, Kielcin 05-092 Łomianki Tel. (22) 751 59 33 Fax. (22)751 44 58 e-mail:info@celonpharma.com
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu Pozwolenie nr 10607
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 29.04.2004 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego 02.04.2014 r.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestranem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Aromek (letrozol)	
Grupa farmakoterapeutyczna	środki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki endokrynologiczne, antagoniści hormonów i leki powiązane, inhibitory aromatazy
Kod ATC	L02BG04
Dostępne preparaty	Aromek z dnia 02.04.2014 r.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Eliminacja stymulacji estrogenowej jest wstępnym warunkiem odpowiedzi na leczenie nowotworów, u których wzrost komórek zależy od obecności estrogenów. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu aromatazy, który przekształca androgeny (głównie androstenedion i testosteron) do estronu i estradiolu. Hamowanie biosyntezy estrogenów w komórkach obwodowych i w samych komórkach nowotworowych można uzyskać dzięki zahamowaniu aktywności enzymu aromatazy. Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Wpływa na aromatazę poprzez odwracalne wiązanie z cytochromem P-450 tego enzymu, w wyniku czego hamuje syntezę estrogenów we wszystkich tkankach, w których one występują. U zdrowych kobiet po menopauzie pojedyncze dawki 0,1 mg, 0,5 mg lub 2,5 mg letrozolu zmniejszały stężenie estronu i estradiolu w osoczu odpowiednio o 75%, 78% i 78% w porównaniu do stężenia początkowego. Maksymalne zmniejszenie stężenia zarejestrowano w okresie 48-78 godzin od podania. U kobiet po menopauzie z zaawansowanym nowotworem piersi, dobowe dawki letrozolu obniżały stężenia estradiolu, estronu i siarczanu estronu o 75% do 95%. Podczas stosowania dawek letrozolu 0,5 mg i większych, stężenia estronu i sulfonianu estronu były w wielu przypadkach poza granicą wykrywalności, co wskazuje na silniejsze hamowanie syntezy estrogenów po takich dawkach. Hamowanie estrogenów było utrzymane przez cały okres terapii letrozolem. U zdrowych kobiet po menopauzie pojedyncze dawki 0,1 mg, 0,5 mg lub 2,5 mg letrozolu nie powodowały żadnych zmian w stężeniu androgenów (androstendionu i testosteronu), co wskazuje, że blokada syntezy estrogenów nie prowadzi do kumulacji prekursorów androgenowych. Stężenia LH i FSH w osoczu również nie ulegały zmianie po podawaniu letrozolu podobnie jak czynność tarczycy, oceniana testami TSH, T4 i T3
	Właściwości farmakokinetyczne Wchłanianie Letrozol jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego (średnia całkowita biodostępność wynosi 99,9%). Spożywanie posiłków nieznacznie wpływa na szybkość wchłaniania leku (mediana t _{max} wynosi 1 h dla leku podawanego na czczo i 2 h dla leku podawanego po posiłku; C _{max} wynosi 129±20,3 nmol/l i 98,7±18,6 nmol/l odpowiednio, ale pole pod krzywą AUC nie ulega zmianie). Nieznaczna różnica szybkości wchłaniania nie powinna mieć klinicznego znaczenia i dlatego uważa się że letrozol może być podawany bez względu na towarzyszący posiłek.
	Dystrybucja Letrozol wiąże się w około 60% z białkami we krwi, głównie z albuminą (55%). Stężenie letrozolu w erytrocytach osiąga około 80% stężenia w osoczu. Po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego radioaktywnym węglem ¹⁴ C, niezmieniony letrozol wykazywał około 82% radioaktywności w osoczu. Letrozol jest szybko i intensywnie dystrybuowany do tkanek. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 1,87±0,47 l/kg.
	Metabolizm i eliminacja Główną ścieżką metabolizmu letrozolu jest redukcja do farmakologicznie nieaktywnego metabolitu karbinolowego (CL _m =2,1 l/h) ale jest ona relatywnie wolna w porównaniu z przepływem krwi w wątrobie (90 l/h). Uważa się, że za przekształcanie letrozolu do tego metabolitu odpowiedzialne są izoenzymy 3A4 i 2A4 cytochromu P-450. Tworzenie innych niezidentyfikowanych metabolitów i ich bezpośrednie wydalanie w moczu lub z kałem ma niewielkie znaczenie w całkowitej eliminacji letrozolu. W ciągu dwóch tygodni po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego radioaktywnym węglem ¹⁴ C zdrowym kobietom po menopauzie, 88,2±7,6% radioaktywności wykryto w moczu i 3,8±0,9% wykryto w kale. Co najmniej 75% radioaktywności wykrytej w moczu w ciągu 216 godzin (84,7±7,8% dawki) związana była z metabolitem karbinolowym, około 9% z niezidentyfikowanymi metabolitami a 6% z niezmienionym letrozolem. Okres połowicznej eliminacji w osoczu wynosi

Charakterystyka produktu leczniczego – Aromek (letrozol)

	około 2 dni. Po podaniu 2,5 mg letrozolu, stężenie w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu dwóch do sześciu tygodni. Stężenia w stanie stacjonarnym są około 7 razy wyższe niż stężenia uzyskane po podaniu jednorazowej dawki 2,5 mg i około 1,5 do 2 razy wyższe niż stężenia szacowane na podstawie uzyskanych stężeń po podaniu dawki jednorazowej, wskazując tym samym na nieznaczną nieliniowość w farmakokinetyce letrozolu po podawaniu 2,5 mg na dobę. Ponieważ stężenia leku w stanie stacjonarnym utrzymują się w czasie na podobnym poziomie, można przyjąć, że nie występuje ciągła kumulacja letrozolu. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę letrozolu. Populacje specjalne W badaniu z udziałem 19 osób o zróżnicowanej czynności nerek (24-godzinny klirens kreatyniny wynosił 9-116 ml/min) nie stwierdzono zmiany farmakokinetyki letrozolu po podaniu jednorazowej dawki 2,5 mg. W podobnym badaniu z udziałem osób o zróżnicowanej czynności wątroby, średnie wartości AUC u osób z łagodną niewydolnością wątroby (B wg skali Child-Pugh) były o 37% wyższe niż u pacjentów bez niewydolności wątroby ale wciąż w zakresie obserwowanym u pacjentów zdrowych. W badaniu porównującym farmakokinetykę letrozolu po podaniu jednorazowej doustnej dawki u ośmiu mężczyzn z marskością wątroby i ostrą niewydolnością wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (n=8), AUC i T_{1/2} wzrosły o 95% i 187% odpowiednio. W związku z powyższym AROMEK powinien być podawany ostrożnie biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko i korzyści w tej podgrupie pacjentów.
Wskazanie	• Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi posiadającego receptory dla hormonów, u kobiet po menopauzie. • Leczenie zaawansowanego nowotworu piersi u kobiet z naturalną lub sztucznie wywołaną menopauzą, które wcześniej leczone były lekami blokującymi receptory estrogenowe i u których nastąpił nawrót lub progresja choroby. • Leczenie uzupełniające u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania. • Przedłużenie leczenia uzupełniającego u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po zabiegu chirurgicznym i standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem. • Nie potwierdzono skuteczności letrozolu u kobiet z rakiem piersi nie posiadającym receptorów dla estrogenów.
Dawkowanie i sposób podawania	Dorośli: Zalecana dawka produktu leczniczego to 2,5 mg raz na dobę. W przedłużonym leczeniu uzupełniającym, leczenie należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej. Po wcześniejszym leczeniu tamoksyfenem leczenie należy kontynuować przez 3 lata lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej. U pacjentek z przerzutami, leczenie letrozolem należy prowadzić do czasu pojawienia się dowodów świadczących o progresji procesu nowotworowego. Nie jest konieczna modyfikacja dawki u osób w podeszłym wieku. Dzieci: 2 Nie dotyczy Pacjenci z niewydolnością wątroby bądź nerek: Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny większym niż 10 ml/min. Nie ma wystarczających danych o konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny niższym od 10 ml/min bądź pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2).
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Przeciwwskazaniem jest również stan przed menopauzą, ciąża i laktacja (patrz punkt 5.3) oraz ciężka niewydolność wątroby (w skali Child-Pugh stopnia 3).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Letrozol nie został przebadany na dostatecznej liczbie pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min. Lek był przebadany na niewielkiej liczbie pacjentów z chorobą nowotworową bez przerzutów i z różnym stopniem niewydolności wątroby: łagodną do umiarkowanej i ciężką niewydolnością wątroby. U badanych ochotników bez choroby nowotworowej ze stwierdzoną ciężką niewydolnością wątroby (C w skali Child-Pugh), stężenia w osoczu oraz okres półtrwania były 2-3-krotnie większe w porównaniu do zdrowych ochotników (patrz punkt 4.3). Letrozol jest substancją

Charakterystyka produktu leczniczego – Aromek (letrozol)

silnie zmniejszającą stężenie estrogenów, dlatego może powodować spadek mineralnej gęstości kości. Nie określono wpływu letrozolu na długoterminowe ryzyko złamań. U kobiet ze stwierdzoną w wywiadzie osteoporozą lub znajdujących się w grupie podwyższonego ryzyka osteoporozy, przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego należy obowiązkowo wykonać densytometryczne badanie gęstości kości. Chociaż brak jest odpowiednich danych wskazujących na bezpośredni wpływ terapii letrozolem na spadek mineralnej gęstości kości, uzasadnione jest wprowadzenie leczenia lub zapobiegania osteoporozie oraz starannie monitorowane. Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadką występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

11.6.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora – letrozol

Obecnie letrozol jest finansowany ze środków publicznych (MZ 18/09/2024).

Tabela 37. Obecny sposób finansowania komparatora – letrozol (MZ 18/09/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Aromek, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909991060718	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,79	44,05	46,70	56,72	56,72	<1>No-wotwory złośliwe- Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach	bezpłatny do limitu	0,00

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Clarzole, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909990799923	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów-doustne inhibitory aromatazy	40,79	44,05	46,70	56,72	56,72	Nowotwory złośliwe- Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
											hormono- zależny i HER2- ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL		
Letrozolum	Etruzil, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909990710201	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów-doustne inhibitory aromatazy	45,00	48,60	51,52	61,54	56,72	<1>Nowotwory złośliwe- Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormono- zależny i HER2- ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w	bezpłatny do limitu	4,82

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormono zależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Etruzil, tabl. powł., 2.5 mg	90 szt.	05909990710256	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów doustne inhibitory aromatazy	122,00	131,76	139,67	156,03	156,03	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
											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		
Letrozolum	Lametta, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909991061111	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów doustne inhibitory aromatazy	40,79	44,05	46,70	56,72	56,72	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi)	bezpłatny do limitu	0,00

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Letrozole Aurovitas/Letrozole Eugia, tabl. powł., 2.5 mg	120 szt.	05909991466138	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów-doustne inhibitory aromatazy	162,80	175,82	186,38	204,47	204,47	Nowotwory złośliwe-Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
											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		
Letrozolum	Letrozole Aurovitas/Letrozole Eugia, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909991466145	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów-doustne inhibitory aromatazy	40,70	43,96	46,59	56,61	56,61	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	bezpłatny do limitu	0,00

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Letrozole Bluefish, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909990794683	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,00	43,20	45,79	55,81	55,81	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00

11.6.4 Anastrozol

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Anastrozol Bluefish z dnia 10.06.2021 r. (*ChPL Anastrozol Bluefish 2021*).

Tabela 38. Charakterystyka produktu leczniczego – anastrozol.

Charakterystyka produktu leczniczego – Anastrozol Bluefish (anastrozol)	
Zagadnienia	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na
	Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O. Box 49013, 100 28 Stockholm, Szwecja

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Anastrozol Bluefish (anastrozol)	
dopuszczenie do obrotu	
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr: 17141
Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2008 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.06.2015 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	10.06.2021 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	inhibitory enzymów
Kod ATC	L02B G03
Dostępne preparaty	Anastrozol Bluefish, 1 mg, tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	<u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u>
	Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie wytwarzany w tkankach obwodowych w wyniku przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron jest następnie przekształcany w estradiol. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi korzystne działanie wywołuje zmniejszenie stężenia krążącego estradiolu. Stosując bardzo czuły test stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie anastrozolu w dawce 1 mg na dobę powoduje zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80%. Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej. Anastrozol podawany w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu mierzone przed lub po standardowym teście prowokacyjnym hormonu kortykotropowego (ACTH). Dlatego nie jest konieczna suplementacja glikokortykosteroidów.
	Właściwości farmakokinetyczne
	<u>Wchłanianie</u>
	Wchłanianie anastrozolu jest szybkie i maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle w ciągu dwóch godzin od zażycia produktu (na czczo). Pokarm nieznacznie zmniejsza szybkość, ale nie wpływa na stopień wchłaniania. Nie wydaje się, aby niewielka zmiana szybkości wchłaniania miała znaczący klinicznie wpływ na stężenie anastrozolu w osoczu po podawaniu raz na dobę. Po siedmiu dawkach dobowych stężenie anastrozolu w osoczu osiąga około 90 do 95% stężenia w stanie stacjonarnym i kumulacja jest 3 do 4 razy większa. Brak danych świadczących, że parametry farmakokinetyczne anastrozolu zależą od czasu podawania lub dawki. U kobiet po menopauzie farmakokinetyka anastrozolu nie zależy od wieku.
	<u>Dystrybucja</u>
	Anastrozol wiąże się z białkami osocza tylko w 40%.
	<u>Eliminacja</u>
	Anastrozol jest wolno eliminowany, a czas półtrwania eliminacji z osocza wynosi od 40 do 50 godzin. Anastrozol jest wydalany powoli, a jego okres półtrwania w osoczu wynosi 40 do 50 godzin. U kobiet po menopauzie anastrozol jest w znacznym stopniu metabolizowany, mniej niż 10% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 72 godzin od zażycia. Anastrozol ulega metabolizmowi na drodze N-dealkilacji, hydroksylacji i glukuronidacji. Metabolity są

Charakterystyka produktu leczniczego – Anastrozol Bluefish (anastrozol)	
Wskazanie	wydalane głównie z moczem. Triazol, który jest głównym metabolitem występującym w osoczu, nie hamuje aktywności aromatazy. <u>Zaburzenia czynności nerek lub wątroby</u> Klirens (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym miał wartość w przybliżeniu o 30% mniejszą u ochotników ze stabilną marskością wątroby niż u grupy kontrolnej (badanie 103 3IL/0014). Jednak, u ochotników ze stabilną marskością wątroby stężenia anastrozolu w osoczu były podobne do 10 obserwowanych u zdrowych ochotników. Stężenia anastrozolu w osoczu obserwowane podczas długoterminowych badań skuteczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby były nieporównywalne z obserwowanymi u pacjentów bez zaburzeń czynności wątroby. Klirens (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym nie różnił się u ochotników z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) w badaniu 103 3IL/0018 z uwagi na fakt, że anastrozol jest eliminowany głównie przez metabolizm. Stężenia anastrozolu w osoczu obserwowane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w długotrwałych badaniach skuteczności były podobne do obserwowanych u zdrowych ochotników. Anastrozol powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.4). <u>Dzieci i młodzież</u> U chłopców z ginekomastią w okresie pokwitania (10 do 17 lat), anastrozol był szybko wchłaniany, rozlegle dystrybuowany i wydalaný powoli, z okresem półtrwania około 2 dni. Klirens anastrozolu był mniejszy u dziewcząt (3 do 10 lat) niż u starszych chłopców, a ekspozycja większa. U dziewcząt anastrozol był rozlegle dystrybuowany i wydalaný powoli.
	Produkt Anastrozol Bluefish jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego.
	Dawkowanie Zalecana dawka produktu Anastrozol Bluefish u pacjentek dorosłych, w tym w podeszłym wieku, to jedna tabletka 1 mg raz na dobę. <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <i>Dzieci i młodzież</i> Anastrozol Bluefish nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.4 i 5.1).
	Dawkowanie i sposób podawania <i>Zaburzenia czynności nerek</i> Nie jest zalecana zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. W przypadku stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, podczas podawania produktu Anastrozol Bluefish należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2). <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Nie jest zalecana zmiana dawkowania u pacjentów z łagodną chorobą wątroby. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Sposób podawania Anastrozol jest przeznaczony do stosowania doustnego.
Przeciwwskazania	Produkt Anastrozol Bluefish jest przeciwwskazany: • u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, • w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Ogólne Anastrozol nie powinien być stosowany u pacjentek przed menopauzą. W przypadku wątpliwości dotyczących stanu hormonalnego pacjentek należy wykonać oznaczenie stężenia hormonów: hormonu luteinizującego [LH], hormonu stymulującego wydzielanie folikulin [FSH] i estradiolu w celu potwierdzenia menopauzy. Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania z analogami LHRH. Należy unikać jednoczesnego stosowania tamoksyfenu lub leków zawierających estrogeny z anastrozolem, ponieważ zmniejsza to jego działanie farmakologiczne (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Charakterystyka produktu leczniczego – Anastrozol Bluefish (anastrozol)

Wpływ na wysycenie mineralne kości

Anastrozol powoduje zmniejszenie zawartości estrogenów we krwi i może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości. Dlatego u niektórych pacjentek może zwiększyć się ryzyko złamań kości (patrz punkt 4.8). Kobiety z rozpoznaną osteoporozą lub ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinny mieć wykonane badanie densytometryczne kości przed rozpoczęciem leczenia. Badanie to należy regularnie powtarzać podczas leczenia. Jeżeli istnieją wskazania, należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i regularnie monitorować ich skuteczność. Należy rozważyć zastosowanie leków specjalistycznych, np. bisfosfonianów, które mogą zahamować utratę minerałów spowodowaną stosowaniem anastrozolu u pacjentek po menopauzie (patrz punkt 4.8).

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Anastrozol nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentek z niewydolnością wątroby może się zwiększyć ekspozycja na anastrozol (patrz punkt 5.2); podczas stosowania anastrozolu u pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2). Leczenie powinno być oparte na ocenie korzyści i ryzyka u każdej pacjentki.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Anastrozol nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie zwiększa się ekspozycja na anastrozol (GRF < 30 ml/min., patrz punkt 5.2); u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy anastrozol stosować ostrożnie (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Anastrozol nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1). Anastrozol nie powinien być stosowany u chłopców z niedoborem hormonu wzrostu w połączeniu z terapią hormonem wzrostu. W głównym badaniu klinicznym, nie wykazano skuteczności i nie ustalono bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1). Ponieważ anastrozol zmniejsza stężenie estradiolu, anastrozolu nie wolno stosować u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu jako uzupełnienia leczenia hormonem wzrostu. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży są niedostępne.

Nadwrażliwość na laktozę

Ten lek zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku. Anastrozol Bluefish zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do
zastosowania wnioskowanej
interwencji

11.6.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora – anastrozol

Obecnie anastrozol jest finansowany ze środków publicznych (MZ 18/09/2024).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Tabela 39. Obecny sposób finansowania komparatora – anastrozol (MZ 18/09/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozol	Anastrozol Bluefish, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990802432	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	37,25	40,23	42,65	52,36	52,36	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
Anastrozol	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990082162	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	43,50	46,98	49,80	59,51	52,94	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	6,57
Anastrozol	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	30 szt.	05909991529468	132.0, Leki przeciwnowotworowe i	34,14	36,87	39,09	49,11	49,11	Nowotwory złośliwe - Rak piersi	hormonozależny i HER2-ujemny rak	bezpłatny do limitu	0,00

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozareferyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				immunomodulujące-inhibitory enzymów-doustne inhibitory aromatazy						w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL		
Anastrozolum	Anastrozole Eugia, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909991457808	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów-doustne inhibitory aromatazy	34,15	36,88	39,10	48,81	48,81	Nowotwory złośliwe-Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
Anastrozolum	Arimidex, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990756711	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów-doustne inhibitory aromatazy	47,80	51,62	54,72	64,43	52,94	Nowotwory złośliwe-Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi	hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu	bezpłatny do limitu	11,49

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozareferyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
										w I rzucie hormonoterapii	zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL		
Anastrozololum	Atrozol, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909991090029	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,79	44,05	46,70	56,41	52,94	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	3,47
Anastrozololum	Egistrozol, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990082148	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	44,80	48,38	51,29	61,00	52,94	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	bezpłatny do limitu	8,06

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednolity identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Pozom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozololum	Egistrozol, tabl. powł., 1 mg	30 szt.	05909991464288	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	37,46	40,46	42,89	52,91	52,91	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	wcześniej-sze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL hormono-zależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00

11.6.5 Eksestman

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Glandex z dnia 13.01.2022 r. (ChPL Glandex 2022).

Tabela 40. Charakterystyka produktu leczniczego – eksestman.

Charakterystyka produktu leczniczego – Glandex (eksestman)			
Zagadnienie	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na	„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A. 51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E tel. (71) 352 95 22 fax. (71) 352 76 36	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Glandex (eksemestan)	
dopuszczenie do obrotu	
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 17249
Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 września 2010 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 sierpnia 2015 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	13.01.2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	steroidowy inhibitor aromatazy, lek przeciwnowotworowy
Kod ATC	L02BG06
Dostępne preparaty	Glandex, 25 mg, tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	<u>Mechanizm działania</u>
	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%. 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. 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.
	Właściwości farmakokinetyczne
	<u>Wchłanianie</u>
	Po podaniu doustnym eksemestan jest szybko wchłaniany, a z przewodu pokarmowego wchłania się znaczna część podanej dawki. Całkowita dostępność biologiczna u ludzi jest nieznana, chociaż najprawdopodobniej ogranicza ją silny efekt pierwszego przejścia. U szczurów i psów w jego rezultacie bezwzględna biodostępność eksemestanu wynosi jedynie 5%. Najwyższe stężenie eksemestanu w osoczu krwi wynoszące 18 ng/ml stwierdzono po 2 godzinach od podania jednorazowej dawki 25 mg. Podanie eksemestanu wraz z pokarmem zwiększa jego dostępność biologiczną o 40%.

Charakterystyka produktu leczniczego – Glandex (eksemestan)

	Dystrybucja Objętość dystrybucji eksemestanu, bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną po podaniu doustnym, wynosi ok. 20 000 l. Kinetyka ma przebieg liniowy, okres półtrwania wynosi 24 godziny. Lek wiąże się z białkami osocza w 90% niezależnie od stężenia. Eksemestan i jego metabolity nie wiążą się z czerwonymi krwinkami. Eksemestan nie kumuluje się w sposób nieoczekiwany po wielokrotnym podaniu. Metabolizm i eliminacja Eksemestan jest metabolizowany przez utlenienie grupy metylenowej w pozycji 6 w wyniku działania izoenzymu CYP 3A4 i (lub) poprzez redukcję grupy ketonowej w pozycji 17 przez aldoketoreduktazę, po czym następuje proces sprzęgania. Klirens eksemestanu bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną po podaniu doustnym wynosi 500 l/h. Metabolity eksemestanu są nieaktywne lub słabiej hamują działanie aromatazy niż związek macierzysty. 1% podanej dawki leku jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. W ciągu tygodnia po podaniu, równe ilości eksemestanu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C (40%) zostały usunięte z organizmu z moczem i z kałem. Szczególne grupy pacjentów <i>Wiek</i> Nie zaobserwowano istotnej zależności między ekspozycją ogólnoustrojową na produkt Glandex, a wiekiem pacjentek. <i>Niewydolność nerek</i> U pacjentek z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) ogólnoustrojowe działanie eksemestanu było 2 razy większe niż u zdrowych ochotników. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u tych pacjentek. <i>Niewydolność wątroby</i> U pacjentek z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby ogólnoustrojowe działanie eksemestanu jest 2-3 razy większe niż u zdrowych ochotniczek. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu nie jest konieczne dostosowanie dawkowania
Wskazanie	- Glandex jest przeznaczony do uzupełniającego leczenia raka piersi u kobiet po menopauzie w przypadku inwazyjnego wczesnego raka piersi, w którego komórkach wykryto obecność receptorów estrogenowych, po 2-3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfemem. - Glandex jest przeznaczony do leczenia przypadków zaawansowanego raka piersi u kobiet w okresie naturalnego lub wywołanego leczeniem stanu po menopauzie, u których choroba uległa postępowi mimo podawania antyestrogenów. Nie wykazano skuteczności podawania eksemestanu pacjentkom, u których w komórkach guza nie wykryto receptorów estrogenowych.
Dawkowanie i sposób podawania	Dawkowanie <i>Dorośli, również pacjentki w wieku podeszłym (powyżej 65 lat)</i> Zaleca się podawanie produktu Glandex po jednej tabletkie 25 mg raz na dobę, najlepiej po posiłku. W przypadkach wczesnych stadiów raka piersi eksemestan należy podawać przez okres od 2 do 3 lat tak, by łączny czas leczenia uzupełniającego wyniósł 5 lat, jako uzupełnienie kombinowanego sekwencyjnego leczenia hormonalnego (tamoksyfemem), bądź zakończyć leczenie wcześniej, jeżeli dojdzie do nawrotu guza. W przypadkach zaawansowanego raka piersi podawanie eksemestanu należy kontynuować do czasu stwierdzenia wyraźnej progresji guza. <i>Niewydolność wątroby lub nerek</i> Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentek z niewydolnością wątroby lub nerek (patrz punkt 5.2). <i>Dzieci i młodzież</i> Nie zaleca się podawania eksemestanu dzieciom i młodzieży.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, u kobiet przed menopauzą, u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Produktu Glandex nie należy podawać kobietom przed menopauzą. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność LH, FSH oraz estradiolu, aby upewnić się, że pacjentka jest w okresie postmenopauzalnym.

Charakterystyka produktu leczniczego – Glandex (eksemestan)

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Eksemestan należy stosować ostrożnie u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Eksemestan znacznie obniża aktywność estrogenów, dlatego podczas leczenia zauważono zmniejszenie gęstości mineralnej kości i zwiększoną częstość występowania przypadków złamań kości (patrz punkt 5.1). Rozpoczynając leczenie uzupełniające produktem Glandex u kobiet z osteoporozą lub należących do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia osteoporozy, należy ocenić gęstość mineralną kości metodą densytometrii. Mimo, że nie są dostępne wystarczające dane potwierdzające związek leczenia eksemestaniem i zmniejszenia gęstości mineralnej kości, należy obserwować stan układu kostnego pacjentek otrzymujących eksemestan, a w razie potrzeby u kobiet należących do grupy zwiększonego ryzyka należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy. Przed rozpoczęciem leczenia eksemestaniem, który jest inhibitorem aromatazy, należy rozważyć przeprowadzenie rutynowego oznaczenia stężenia 25-hydroksy-witaminy D, ze względu na dużą częstość występowania ciężkiej hipowitaminozy u kobiet z wczesnym rakiem piersi. U kobiet z niedoborem witaminy D należy zastosować suplementację witaminy D.

11.6.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora – eksemestan

Obecnie eksemestan jest finansowany ze środków publicznych (MZ 18/09/2024).

Tabela 41. Obecny sposób finansowania komparatora – eksemestan (MZ 18/09/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Exemestanum	Glandex, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990812202	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	58,11	62,76	66,53	76,55	56,72	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	bezpłatny do limitu	19,83

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Exemestanonum	Symex, tabl. drażżowane, 25 mg	30 szt.	05909991335489	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - inhibitory aromatazy	58,00	62,64	66,40	76,42	56,72	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	innych niż w ChPL 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	19,70

11.6.6 Tamoksyfen

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Tamoxifen Sandoz z dnia 03.03.2023 r. (*ChPL Tamoxifen Sandoz 2023*).

Tabela 42. Charakterystyka produktu leczniczego – tamoksyfen.

Charakterystyka produktu leczniczego – Tamoxifen Sandoz (tamoksyfen)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl, Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu Pozwolenie nr R/3310
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8.08.1994 r. Data przedłużenia pozwolenia: 6.05.2014 r.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego – Tamoxifen Sandoz (tamoksyfen)	
przedłużenia pozwolenia:	
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	03.03.2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, antyestrogeny
Kod ATC	L02BA01
Dostępne preparaty	Tamoxifen Sandoz, 20 mg, tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Tamoksyfen hamuje konkurencyjnie wiązanie estrogenów z receptorami hormonalnymi w cytoplazmie, w wyniku czego ogranicza podziały komórkowe w tkankach zależnych od estrogenów. W przerzutowym raku piersi pełna lub częściowa remisja, zwłaszcza w przerzutach do tkanek miękkich i kości, występuje w około 50-60% przypadków, jeśli w tkance nowotworowej znajdują się receptory estrogenowe, i tylko w około 10% przypadków, gdy brak tych receptorów. U kobiet z guzami z dodatnimi receptorami estrogenowymi lub guzami z nieznanym statusem receptorów, które otrzymały leczenie uzupełniające tamoksyfenem, stwierdzono znacznie mniej nawrotów i zwiększony odsetek 10-letniego przeżycia; 5-letnie leczenie dawało znacznie lepszy skutek niż leczenie przez 1 rok lub 2 lata. To korzystne działanie prawdopodobnie nie zależy od wieku pacjentki, jej statusu menopauzalnego ani od dawki tamoksyfenu czy dodatkowej chemioterapii. Właściwości farmakokinetyczne Tamoksyfen dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 4-7 godzinach od podania doustnego. W 98% wiąże się z białkami osocza. Średni okres półtrwania w osoczu wynosi 7 dni. Tamoksyfen jest w znacznym stopniu metabolizowany- głównym metabolitem w surowicy jest N-demetylotamoksyfen. Wszystkie metabolity mają podobne własności antyestrogenowe, jak związek macierzysty. Tamoksyfen i jego metabolity gromadzą się w wątrobie, płucach, mózgu, trzustce, skórze i kościach. Ze względu na wzmożone krążenie wewnątrzwartrobowe u pacjentów podczas przewlekłej terapii tamoksyfen gromadzi się w surowicy. W dawce dobowej 20-40 mg stan stacjonarny osiągany jest najwcześniej po upływie 4 tygodni. Tamoksyfen wydala się głównie z kałem w postaci różnych metabolitów.
Wskazanie	• Leczenie uzupełniające po pierwotnej terapii raka piersi. • Leczenie zaawansowanego raka piersi z przerzutami. Zwykle stosowana dawka dobowe tamoksyfenu wynosi 20–40 mg. Dawka 20 mg jest zazwyczaj wystarczająca.
Dawkowanie i sposób podawania	Tabletki powlekane należy przyjmować podczas posiłków, połykając je w całości i popijając płynem. Leczenie tamoksyfenem jest zwykle długotrwałe i powinno być prowadzone przez doświadczonych lekarzy onkologów. W leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym zaleca się obecnie co najmniej 5-letnią kurację. Nie ustalono jeszcze optymalnego czasu trwania leczenia. <i>Dzieci</i> Tamoxifen Sandoz jest przeciwwskazany u dzieci (patrz punkt 4.3).
Przeciwwskazania	• Nadwrażliwość na tamoksyfen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. • Ciężka małopłytkowość, leukopenia lub hiperkalcemia. • Cięża (patrz punkty 4.4 i 4.6). • Nie stosować u dzieci.

Charakterystyka produktu leczniczego – Tamoxifen Sandoz (tamoksyfen)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pewnego odsetka kobiet przed menopauzą otrzymujących tamoksyfen w leczeniu raka piersi następuje zahamowanie menstruacji. Pacjentki w wieku przed menopauzą należy dokładnie zbadać przed rozpoczęciem leczenia w celu wykluczenia ciąży. Pacjentki należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu w przypadku zajścia w ciążę podczas terapii tamoksyfenem lub w okresie 2 miesięcy po zakończeniu leczenia. Podczas leczenia tamoksyfenem notowano zwiększoną częstość raka endometrium i mięsaka macicy (głównie mieszane złośliwe guzy pochodzące z przewodów Mullera). Mechanizm powstawania tych zmian nie jest jasny, ale może być związany z estrogenopodobnym działaniem tamoksyfenu. Z powodu podwyższonego ryzyka zmian nowotworowych związanego z leczeniem tamoksyfenem, każdą pacjentkę zgłaszającą nieprawidłowe objawy natury ginekologicznej (takie jak nieregularne krwawienia, upławy, uczucie wzmożonego ciśnienia w miednicy lub ból w obrębie miednicy, a zwłaszcza krwawienia z dróg rodnych) należy niezwłocznie zbadać. Podczas leczenia tamoksyfenem pacjentki z zachowaną macicą powinny w każdym roku poddawać się badaniu ginekologicznemu w kierunku zmian w obrębie śluzówki macicy. O częstości badań ginekologicznych pacjentek z guzami przerzutowymi decyduje lekarz. Badania kliniczne, w których stosowano tamoksyfen w leczeniu raka piersi, wykazały przypadki rozwoju drugiego raka pierwotnego w miejscu innym niż endometrium i druga piersć. Nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem tamoksyfenu ani klinicznej istotności tej obserwacji. Na początku leczenia tamoksyfenem należy wykonać badania okulistyczne. W razie wystąpienia zaburzeń widzenia (zaćma i retinopatia) podczas terapii tamoksyfenem, niezbędne jest pilne badanie okulistyczne, gdyż niektóre zmiany wykryte we wczesnym etapie ustępują po zaprzestaniu leczenia.

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

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

W literaturze istnieją doniesienia o zmniejszonym stężeniu endoksyfenu (jednego z najistotniejszych czynnych metabolitów tamoksyfenu) w osoczu pacjentów wolno metabolizujących z udziałem izoenzymu CYP2D6 (patrz punkt 5.2). Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących aktywność CYP2D6 może spowodować zmniejszenie stężenia endoksyfenu. Dlatego podczas leczenia tamoksyfenem należy unikać, jeśli jest to możliwe, stosowania silnych inhibitorów izoenzymu CYP2D6 (tj. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna, cynalkacet lub bupropion), patrz punkty 4.5 i 5.2.

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

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

Dzieci W niekontrolowanym badaniu z udziałem 28 dziewcząt w wieku od 2 do 10 lat z zespołem McCune’aAlbrighta (ang. MAS), którym przez okres do 12 miesięcy podawano 20 mg tamoksyfenu raz na dobę, stwierdzono zwiększenie średniej objętości macicy po 6 miesiącach leczenia i podwojenie jej objętości na końcu rocznego badania. Nie ustalono związku przyczynowego, choć obserwacja odpowiada właściwościom farmakodynamicznym tamoksyfenu (patrz punkt 5.1).

Podczas stosowania produktu Tamoxifen Sandoz notowano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang.

Charakterystyka produktu leczniczego – Tamoxifen Sandoz (tamoksyfen)

Stevens-Johnson syndrome) oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Podczas przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjenta o możliwych przedmiotowych i podmiotowych objawach oraz ściśle kontrolować, czy nie występują reakcje skórne. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na takie reakcje, produkt Tamoxifen Sandoz należy natychmiast odstawić i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (jeśli właściwe). Jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS lub TEN, po zastosowaniu produktu Tamoxifen Sandoz, nie należy nigdy wznowiać leczenia produktem leczniczym Tamoxifen Sandoz. U pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym tamoksyfen może wywołać lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ważne informacje o niektórych składnikach produktu leczniczego Produkt leczniczy zawiera laktosę jednowodną. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę powlekanej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

11.6.6.1 Obecny sposób finansowania komparatora – tamoksyfen

Obecnie tamoksyfen jest finansowany ze środków publicznych (MZ 18/09/2024).

Tabela 43. Obecny sposób finansowania komparatora – tamoksyfen (MZ 18/09/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednolity identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją/ oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tamoxifenum	Tamoxifen Sandoz, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990331017	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny- tamoksyfen	9,10	9,83	10,42	15,55	15,55	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990775316	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące	13,20	14,26	15,11	20,24	20,24	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją/ oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				antyestrogeny- tamoksyfen									
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990775316	1036.0, Tamoxifenum	13,20	14,26	15,11	-	15,11	C.52.		bezpłatny	0

11.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
dr n. med. Marcin Kaczor	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
mgr Rafał Wójcik	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
mgr Monika Homa	opis problemu decyzyjnego
mgr Dariusz Pawlik	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Spis Tabel

Tabela 1. Czynniki większego ryzyka zachorowania (<i>Krzemieniecki 2023, PTOK 2020</i>).....	18
Tabela 2. Czynniki zwiększające ryzyko raka piersi u kobiet (<i>ACS 2015</i>).	19
Tabela 3. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (rewizja 8. TNM z 2017 r.) (<i>Krzemieniecki 2023</i>).....	21
Tabela 4. Badania pomocnicze wykorzystywane w celu rozpoznania raka piersi.....	22
Tabela 5. Uproszczona klasyfikacja WHO nowotworów piersi (<i>PTOK 2020</i>).....	23
Tabela 6. Ocena stopnia histologicznej złośliwości (<i>PTOK 2020</i>).....	24
Tabela 7. Zasady oceny ekspresji HER2 wg ASCO/CAP 2023 (<i>Wolff 2023</i>).	26
Tabela 8. Algorytm decyzji diagnostycznych, po wykonaniu badań hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH, z ang. <i>insitu hybridization</i>) wg ASCO/CAP 2023 (<i>ASCO 2023, Wolff 2023</i>).	26
Tabela 9. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów (<i>PTOK 2020</i>).	27
Tabela 10. Zachorowania na nowotwory złośliwe piersi (ICD-10: C50) w latach 2015-2021 – dane KRN (<i>KRN 2024</i>).	30
Tabela 11. Zgony na nowotwory złośliwe piersi (ICD-10: C50) w latach 2015-2021 – dane KRN (<i>KRN 2024</i>).	30
Tabela 12. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	42
Tabela 13. Schematy leczenia systemowego i HT w przerzutowym raku piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym wg zaleceń ASCO (<i>ASCO 2024a</i>).	48
Tabela 14. Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia adjuwantowego HER2-ujemnego wczesnego raka piersi (załącznik B.9.FM. do <i>MZ 18/09/2024</i>).	58
Tabela 15. Kryteria kwalifikacji w ramach programu lekowego dot. leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi (załącznik B.9.FM. do <i>MZ 18/09/2024</i>).	59
Tabela 16. Wykaz wskazań refundacyjnych, w których finansowane leki stosowane w leczeniu raka piersi udostępniane w ramach refundacji aptecznej lub katalogu chemioterapii (<i>MZ 18/09/2024</i>).	62
Tabela 17. Charakterystyka produktu leczniczego – Truqap® (kapiwasertyb).....	67
Tabela 18. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla terapii Truqap® (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem – prognoza na 2024 rok.	81
Tabela 19. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Truqap® w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi.	83
Tabela 20. Warunki objęcia refundacją leku Truqap® wg draftu rekomendacji CADTH (<i>CADTH 2024</i>).	84
Tabela 21. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	93
Tabela 22. Kryteria PICOS.....	95
Tabela 23. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>).	100

Tabela 24. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (ICD-11 2024).	100
Tabela 25. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca umiejscowienia guza (ICD-11 2024).	101
Tabela 26. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.	102
Tabela 27. Terapie finansowane ze środków publicznych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi – leki udostępniane w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (załącznik B.9.FM. do MZ 18/09/2024).	106
Tabela 28. Terapie finansowane ze środków publicznych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi – leki udostępniane w ramach refundacji aptecznej (załącznik A1 do MZ 18/09/2024).	107
Tabela 29. Terapie finansowane ze środków publicznych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi – leki udostępniane w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C. do MZ 18/09/2024).	118
Tabela 30. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (załącznik B.9.FM. do MZ 18/09/2024).	136
Tabela 31. Wnioskowany program lekowy.	160
Tabela 32. Charakterystyka produktu leczniczego – fluwestrant.	185
Tabela 33. Obecny sposób finansowania komparatora – fulwestrant (MZ 18/09/2024).	189
Tabela 34. Charakterystyka produktu leczniczego – alpelisyb.	190
Tabela 35. Obecny sposób finansowania komparatora – alpelisyb z fulwestrantem.	202
Tabela 36. Charakterystyka produktu leczniczego – letrozol.	202
Tabela 37. Obecny sposób finansowania komparatora – letrozol (MZ 18/09/2024).	205
Tabela 38. Charakterystyka produktu leczniczego – anastrozol.	209
Tabela 39. Obecny sposób finansowania komparatora – anastrozol (MZ 18/09/2024).	213
Tabela 40. Charakterystyka produktu leczniczego – eksemestan.	216
Tabela 41. Obecny sposób finansowania komparatora – eksemestan (MZ 18/09/2024).	219
Tabela 42. Charakterystyka produktu leczniczego – tamoksyfen.	220
Tabela 43. Obecny sposób finansowania komparatora – tamoksyfen (MZ 18/09/2024).	223

Spis ilustracji

Schemat 1. Ogólne zasady leczenia w zaawansowanym raku piersi ER-dodatnim wg PTOK (PTOK 2020).	43
Schemat 2. Strategia systemowego leczenia w zaawansowanym raku piersi ER-dodatnim/HER2-ujemnym wg PTOK (PTOK 2020).	44
Schemat 3. Strategia systemowego leczenia w zaawansowanym raku piersi ER-dodatnim/HER2-ujemnym wg ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines (ESMO 2023).	56

Piśmiennictwo

- ABC 2024** Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, Bajpai J, Barrios CH, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Biganzoli L, Cardoso MJ, Carey LA, Chavez-MacGregor M, Chidebe R, Cortés J, Curigliano G, Dent RA, El Saghir NS, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Franco Millan SX, Gilchrist J, Gligorov J, Gradishar WJ, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaur R, Kiely B, Kim SB, Koppikar S, Kuper-Hommel MJJ, Lecouvet FE, Mason G, Mertz SA, Mueller V, Myerson C, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Partridge AH, Penault-Llorca F, Prat A, Rugo HS, Senkus E, Sledge GW, Swain SM, Thomssen C, Vorobiof DA, Vuylsteke P, Wiseman T, Xu B, Costa A, Norton L, Winer EP. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast*. 2024 Aug;76:103756. doi: 10.1016/j.breast.2024.103756.
- AGO 2024** AGO e. V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2024.1E. Chemotherapy With or Without Targeted Drugs* in Metastatic Breast Cancer. Dostępne online pod adresem: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/englisch/Einzeldateien/AGO_2024E_19_Chemotherapy_with_or_without_Targeted_Drugs.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- AGO 2024a** AGO e. V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2024.1E. Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer. Endocrine based and targeted Therapy of Metastatic Breast Cancer. Dostępne online pod adresem: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/englisch/Einzeldateien/AGO_2024E_18_Endocrine_and_targeted_therapy_metastatic_breast_cancer.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- Agostinetto 2021** Agostinetto E, Rediti M, Fimereli D, Debien V, Piccart M, Aftimos P, Sotiriou C, de Azambuja E. HER2-low breast cancer: Molecular characteristics and prognosis. *Cancers (Basel)* 2021;13:2824.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- Arpino 2004** Arpino G, Green SJ, Allred DC, Lew D, Martino S, Osborne CK, Elledge RM. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a southwest oncology group study. *Clin Cancer Res* 2004;10:5670-6.
- ASCO 2023** American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists 2023. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-CAP Guideline Update. Dostępne online pod adresem: https://documents.cap.org/documents/her2_breast_update_algorithms_2023.pdf?_gl=1*1nnp8xo*_ga*MTU5NDE2MTM3OC4xNzIzNTI0NzU4*_ga_97ZFJSQQ0X*MTcyMzUyNDc1OC4xLjEuMTcyMzUyNDg0Mi4wLjAuMA..
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- ASCO 2024** Al Sukhun S, Temin S, Barrios CH, Antone NZ, Guerra YC, Chavez-MacGregor M, Chopra R, Danso MA, Gomez HL, Homian NM, Kandil A, Kithaka B, Koczwara B, Moy B, Naki-gudde G, Petracci FE, Rugo HS, El Saghir NS, Arun BK. Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol*. 2024 Jan;10:e2300285. doi: 10.1200/GO.23.00285.

- ASCO 2024a** Burstein HJ, DeMichele A, Fallowfield L, Somerfield MR, Henry NL; Biomarker Testing and Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panels; Biomarker Testing and Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panels for the Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panel. Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer-Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2024 Apr 20;42(12):1450-1453. doi: 10.1200/JCO.24.00248.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- Bae 2015** Bae SY, Kim S, Lee JH, Lee HC, Lee SK, Kil WH, Kim SW, Lee JE, Nam SJ. Poor prognosis of single hormone receptor-positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2015 Mar 18;15:138.
- Baselga 2009** Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, Campone M, Kubista E, Greil R, Bianchi G, Steinseifer J, Molloy B, Tokaji E, Gardner H, Phillips P, Stumm M, Lane HA, Dixon JM, Jonat W, Rugo HS. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 1;27(16):2630-7.
- Bhave 2024** Bhave MA, Quintanilha JCF, Tukachinsky H, et al. 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 Res Treat*. 2024;207(3):599-609. doi:10.1007/s10549-024-07376-w
- Bosch 2015** Bosch A, Li Z, Bergamaschi A, Ellis H, Toska E, Prat A, Tao JJ, Spratt DE, Viola-Villegas NT, Castel P, Minuesa G, Morse N, Rodón J, Ibrahim Y, Cortes J, Perez-Garcia J, Galvan P, Grueso J, Guzman M, Katzenellenbogen JA, Kharas M, Lewis JS, Dickler M, Serra V, Rosen N, Chandarlapaty S, Scaltriti M, Baselga J. PI3K inhibition results in enhanced estrogen receptor function and dependence in hormone receptor-positive breast cancer. *Sci Transl Med* 2015;7:283ra51.
- CADTH 2024** CADTH Reimbursement Review. CADTH Reimbursement Recommendation (Draft). Capivasertib (Truqap) Indication: Capivasertib is indicated in combination with fulvestrant for the treatment of adult females with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative locally advanced or metastatic breast cancer with one or more PIK3CA/AKT1/PTEN alterations following progression on at least one endocrine-based regimen in the metastatic setting or recurrence on or within 12 months of completing adjuvant therapy. Project Number: PC0341-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/capivasertib>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- Campbell 2004** Campbell IG, Russell SE, Choong DY, Montgomery KG, Ciavarella ML, Hooi CS, Cristiano BE, Pearson RB, Phillips WA. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res*. 2004 Nov 1;64(21):7678-81.
- Cancer Stat Facts** <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
- Cardoso 2020** Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, El-zayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N,

- Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1623-1649.
- Carpten 2007** Carpten JD, Faber AL, Horn C, Donoho GP, Briggs SL, Robbins CM, Hostetter G, Boguslawski S, Moses TY, Savage S, Uhlik M, Lin A, Du J, Qian YW, Zeckner DJ, Tucker-Kellogg G, Touchman J, Patel K, Mousses S, Bittner M, Schevitz R, Lai MH, Blanchard KL, Thomas JE. A transforming mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in cancer. *Nature.* 2007 Jul 26;448(7152):439-44.
- CHMP TRUQAP 2024** EMA CHMP. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 22-25 April 2024. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-22-25-april-2024>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- Cho 2016** Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography.* 2016 Oct;35(4):281-8.
- ChPL Anastrozol Bluefish 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozol Bluefish z dnia 10.06.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- ChPL Aromek 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Aromek z dnia 02.04.2014 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- ChPL Fulwestrant Accord 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fulwestrant Accord z dnia 08.02.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- ChPL Glandex 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Glandex z dnia 13.01.2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- ChPL Ibrance 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibrance z dnia 16.05.2024 r. - EMEA/H/C/PSUSA/00010544/202308. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1147.htm>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- ChPL Kisqali 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kisqali z dnia 04.07.2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- ChPL Piqray 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Piqray z dnia 19 czerwca 2024 r. - EMEA/H/C/004804/II/0025. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/piqray>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- ChPL Tamoxifen Sandoz 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamoxifen Sandoz z dnia 03.03.2023 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- ChPL TRUQAP 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Truqap z dnia 17.06.2024 r. - EMEA/H/C/006017/0000. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1820.htm>. Opublikowano na portalu EMA 11.07.2024 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/truqap>

Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.

- ChPL Verzenios 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios z dnia 04.07.2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenios>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- Coleman 2021** Coleman N, Moyers JT, Harbery A, Vivanco I, Yap TA. Clinical development of AKT inhibitors and associated predictive biomarkers to guide patient treatment in cancer medicine. *Pharmacogenomics Pers Med* 2021;14:1517-35.
- De Laurentiis 2005** De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, Ruggiero A, Carlomagno C, Ciardiello F, Tortora G, D'Agostino D, Caputo F, Cancellò G, Montagna E, Malorni L, Zinno L, Lauria R, Bianco AR, De Placido S. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:4741-8.
- Elbauomy Elsheikh 2007** Elbauomy Elsheikh S, Green AR, Lambros MB, Turner NC, Grainge MJ, Powe D, Ellis IO, Reis-Filho JS. FGFR1 amplification in breast carcinomas: a chromogenic in situ hybridisation analysis. *Breast Cancer Res* 2007;9:R23.
- Ellis 2006** Ellis MJ, Tao Y, Young O, White S, Proia AD, Murray J, Renshaw L, Faratian D, Thomas J, Dowsett M, Krause A, Evans DB, Miller WR, Dixon JM. Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2-positive primary breast cancer after neoadjuvant letrozole. *J Clin Oncol* 2006;24:3019-25.
- Ellis 2010** Ellis MJ, Lin L, Crowder R, Tao Y, Hoog J, Snider J, Davies S, DeSchryver K, Evans DB, Steinseifer J, Bandaru R, Liu W, Gardner H, Semiglazov V, Watson M, Hunt K, Olson J, Baselga J. Phosphatidylinositol-3-kinase alpha catalytic subunit mutation and response to neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jan;119(2):379-90.
- EPAR TRUQAP 2024** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Truqap. EMA/236868/2024. 25 April 2024. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/truqap-epar-public-assessment-report_en.pdf Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- ESMO 2023** Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, Ricke J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.
ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023"
Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- Fedel 2010** Fedele CG, Ooms LM, Ho M, Viesseux J, O'Toole SA, Millar EK, Lopez-Knowles E, Sriratanana A, Gurung R, Baglietto L, Giles GG, Bailey CG, Rasko JE, Shields BJ, Price JT, Majerus PW, Sutherland RL, Tiganis T, McLean CA, Mitchell CA. Inositol polyphosphate 4-phosphatase II regulates PI3K/Akt signaling and is lost in human basal-like breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:22231-6.
- Fu 2011** Fu P, Ibusuki M, Yamamoto Y, Hayashi M, Murakami K, Zheng S, Iwase H. Insulin-like growth factor-1 receptor gene expression is associated with survival in breast cancer: a comprehensive analysis of gene copy number, mRNA and protein expression. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Nov;130(1):307-17.

- Gerratana 2021** Gerratana L, Davis AA, Polano M, Zhang Q, Shah AN, Lin C, Basile D, Toffoli G, Wehbe F, Puglisi F, Behdad A, Platanius LC, Gradishar WJ, Cristofanilli M. Understanding the organ tropism of metastatic breast cancer through the combination of liquid biopsy tools. *Eur J Cancer* 2021;143:147-57.
- Gewinner 2009** Gewinner C, Wang ZC, Richardson A, Teruya-Feldstein J, Etemadmoghadam D, Bowtell D, Barretina J, Lin WM, Rameh L, Salmena L, Pandolfi PP, Cantley LC. Evidence that inositol polyphosphate 4-phosphatase type II is a tumor suppressor that inhibits PI3K signaling. *Cancer Cell* 2009;16:115-25.
- GLOBOCAN 2022** Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263.
- Godone 2018** Godone RLN, Leitão GM, Araújo NB, Castelletti CHM, Lima-Filho JL, Martins DBG. Clinical and molecular aspects of breast cancer: Targets and therapies. *Biomed Pharmacother.* 2018 Oct;106:14-34.
- Gonzalez-Angulo 2011** Gonzalez-Angulo AM, Ferrer-Lozano J, Stemke-Hale K, Sahin A, Liu S, Barrera JA, Burgues O, Lluch AM, Chen H, Hortobagyi GN, Mills GB, Meric-Bernstam F. PI3K pathway mutations and PTEN levels in primary and metastatic breast cancer. *Mol Cancer Ther.* 2011 Jun;10(6):1093-101.
- Goren 2014** Goren A, Gilloteau I, Lees M, DaCosta Dibonaventura M. Quantifying the burden of informal caregiving for patients with cancer in Europe. *Support Care Cancer* 2014;22:1637-46.
- Hamer 2017** Hamer J, McDonald R, Zhang L, Verma S, Leahey A, Ecclestone C, Bedard G, Pulenzas N, Bhatia A, Chow R, DeAngelis C, Ellis J, Rakovitch E, Lee J, Chow E. Quality of life (QOL) and symptom burden (SB) in patients with breast cancer. *Support Care Cancer* 2017;25:409-19.
- Hartkopf 2024** Hartkopf AD, Walter CB, Kolberg HC, Hadji P, Tesch H, Fasching PA, Ettl J, Lüftner D, Wallwiener M, Müller V, Beckmann MW, Belleville E, Huebner H, Uhrig S, Goossens C, Link T, Hielscher C, Mundhenke C, Kurbacher C, Wuerstlein R, Untch M, Janni W, Taran FA, Michel LL, Lux MP, Wallwiener D, Brucker SY, Fehm TN, Häberle L, Schneeweiss A. Attrition in the First Three Therapy Lines in Patients with Advanced Breast Cancer in the German Real-World PRAEGNANT Registry. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2024 May 29;84(5):459-469. doi: 10.1055/a-2286-5372. PMID: 38817595; PMCID: PMC11136529.
- HAS 2024** HAS. TRUQAP (capivasertib) - cancer du sein. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 10 juin 2024. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3521945/fr/truqap-capivasertib-cancer-du-sein
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- Hennessy 2009** Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Gilcrease MZ, Krishnamurthy S, Lee JS, Fridlyand J, Sahin A, Agarwal R, Joy C, Liu W, Stivers D, Baggerly K, Carey M, Lluch A, Montegudo C, He X, Weigman V, Fan C, Palazzo J, Hortobagyi GN, Nolden LK, Wang NJ, Valero V, Gray JW, Perou CM, Mills GB. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res* 2009;69:4116-24.
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Howlander 2018** Howlander N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018 Jun;27(6):619-626.

- Huppert 2023** Huppert LA, Gumusay O, Idossa D, Rugo HS. Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2023;73:480-515.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- ICD-11 2024** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2024-01. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#1147802348>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- KE TRUQAP 2024** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI EUROPEJSKIEJ z dnia 17.6.2024 r. przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Truqap - kapiwasertyb". Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240617162760/dec_162760_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- Kozieł 2016** Kozieł P, Lomper K, Uchmanowicz B i wsp. Związek akceptacji choroby oraz lęku i depresji z oceną jakości życia pacjentek z chorobą nowotworową gruczołu piersiowego. *Medycyna Paliatywna w Praktyce*. 2016; 10: 28–36
- KRN 2024** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu Krajowego Rejestru Nowotworów. Dostępne online pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- Krzemieniecki 2023** Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A, Wysocki WM. Rak piersi W: Gajewski P. *Interna Szczeklika 2023* Kraków 2023.
- Law 2008** Law JH, Habibi G, Hu K, Masoudi H, Wang MY, Stratford AL, Park E, Gee JM, Finlay P, Jones HE, Nicholson RI, Carboni J, Gottardis M, Pollak M, Dunn SE. Phosphorylated insulin-like growth factor-i/insulin receptor is present in all breast cancer subtypes and is related to poor survival. *Cancer Res*. 2008 Dec 15;68(24):10238-46.
- Li 2018** Li G, Guo X, Chen M, et al. Prevalence and spectrum of AKT1, PIK3CA, PTEN and TP53 somatic mutations in Chinese breast cancer patients. Galli A, ed. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0203495. doi:10.1371/journal.pone.0203495
- Loi 2010** Loi S, Haibe-Kains B, Majjaj S, Lallemand F, Durbecq V, Larsimont D, Gonzalez-Angulo AM, Pusztai L, Symmans WF, Bardelli A, Ellis P, Tutt AN, Gillett CE, Hennessy BT, Mills GB, Phillips WA, Piccart MJ, Speed TP, McArthur GA, Sotiriou C. PIK3CA mutations associated with gene signature of low mTORC1 signaling and better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:10208-13.
- Martorana 2021** Martorana F, Motta G, Pavone G, Motta L, Stella S, Vitale SR, Manzella L, Vigneri P. AKT inhibitors: New weapons in the fight against breast cancer? *Front Pharmacol* 2021;12:662232.
- Maurer 2009** Maurer M, Su T, Saal LH, et al. 3-Phosphoinositide-dependent kinase 1 potentiates upstream lesions on the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in breast carcinoma. *Cancer Res* 2009;69:6299-306.
- Miller 2011** Miller TW, Rexer BN, Garrett JT, Arteaga CL. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011;13:224.

- Millis 2016** Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19 784 diverse solid tumors. *JAMA Oncol* 2016;2:1565-73.
- Mollon 2020** Mollon LE, Anderson EJ, Dean JL, Warholak TL, Aizer A, Platt EA, Tang DH, Davis LE. A systematic literature review of the prognostic and predictive value of PIK3CA mutations in HR(+)/HER2(-) metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2020;20:e232-e43.
- Mosele 2020** Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, Tran Dien A, Garberis I, Droin N, Le Tourneau C, Sablin MP, Lacroix L, Enrico D, Miran I, Jovelet C, Bièche I, Soria JC, Bertucci F, Bonnefoi H, Campone M, Dalenc F, Bachelot T, Jacquet A, Jimenez M, André F. . Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2020;31:377-86.
- Mustață 2024** Mustață LM, Peltecu G, Gică N, Botezatu R, Iancu G, Gheoca GD, Cigăran R, Iordăchescu DA. Evaluation of quality of life and socio-emotional impact of oncological treatment among patients with breast cancer. *J Med Life*. 2024 Mar;17(3):341-352.
- MZ 06/09/2024** OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA1) z dnia 6 września 2024 r. w sprawie kluczowych zaleceń w zakresie opieki onkologicznej dotyczących organizacji i postępowania klinicznego w raku piersi. Dostępne online pod adresem: https://dzien-nikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2024/71/akt.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- MZ 18/09/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 5.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 5.2024 — October 15, 2024
- NCPE 2024** NCPE. Capivasertib (Truqap®). HTA ID: 24015. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/capivasertib-truqap-hta-id-24015/>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- NICE 2024** NICE. Capivasertib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer after endocrine treatment [ID6370]. In development [GID-TA11513]. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11513>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- Nojszewska 2016** Raport Instytutu Innowacyjna Gospodarka 2016 , Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. redakcja naukowa prof. dr hab. Ewelina Nojszewska.
- Paplomata 2014** Paplomata E, O'Regan R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6:154-66.
- Park 2024** Park L, Thompson SL, Roose J, et al. Testing patterns and prevalence of PIK3CA , AKT1 , and PTEN alterations among patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC) in the US. *JCO*. 2024;42(16_suppl):1041-1041.
doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1041

- Paszko 2019** Paszko A, Krzyżak MJ, Charkiewicz AE, et al. Inequalities in breast cancer incidence and stage distribution between urban and rural female population in Świętokrzyskie Province, Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2019;26(1):159-164. doi:10.26444/aaem/102380
- Peixoto 2023** Peixoto A, Cirnes L, Carvalho AL, Andrade MJ, Brito MJ, Borralho P, Coimbra N, Borralho PM, Carneiro AS, Castro L, Correia L, Dionísio MR, Faria C, Figueiredo P, Gomes A, Paixão J, Pinheiro M, Prazeres H, Ribeiro J, Salgueiro N, Schmitt FC, Silva F, Silvestre AR, Sousa AC, Almeida-Tavares J, Teixeira MR, André S, Machado JC. Evaluation of PIK3CA mutations in advanced ER+/HER2-breast cancer in Portugal - U-PIK Project. *Front Mol Biosci* 2023;10:1082915.
- Pérez-Tenorio 2007** Pérez-Tenorio G, Alkhorri L, Olsson B, Waltersson MA, Nordenskjöld B, Rutqvist LE, Skoog L, Stål O. PIK3CA mutations and PTEN loss correlate with similar prognostic factors and are not mutually exclusive in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Jun 15;13(12):3577-84.
- PTOK 2020** Jassem J, Krzakowski M. Rak Piersi. *Oncol Clin Pract* 2020; 6:5. Dostępne online pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20201014.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- Riggio 2020** Riggio AI, Varley KE, Welm AL. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer. *Br J Cancer*. 2021;124(1):13-26. doi:10.1038/s41416-020-01161-4
- Saal 2007** Saal LH, Johansson P, Holm K, Gruvberger-Saal SK, She QB, Maurer M, Koujak S, Ferrando AA, Malmström P, Memeo L, Isola J, Bendahl PO, Rosen N, Hibshoosh H, Ringnér M, Borg A, Parsons R. Poor prognosis in carcinoma is associated with a gene expression signature of aberrant PTEN tumor suppressor pathway activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 May 1;104(18):7564-9.
- Samuels 2004** Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Yan H, Gazdar A, Powell SM, Riggins GJ, Willson JK, Markowitz S, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004;304:554.
- SEOM-GEICAM-SOLT 2023** Garcia-Saenz JA, Blancas I, Echavarria I, Hinojo C, Margeli M, Moreno F, Pernas S, Ramon Y Cajal T, Ribelles N, Bellet M. SEOM-GEICAM-SOLT clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023 Sep;25(9):2665-2678. doi: 10.1007/s12094-023-03203-8. Epub 2023 May 6. Erratum in: *Clin Transl Oncol*. 2023 Sep;25(9):2759. doi: 10.1007/s12094-023-03229-y.
- Seweryn 2022** Seweryn M, Banas T, Augustynska J, Lorenc O, Kopel J, Pluta E, Skora T. The Direct and Indirect Costs of Breast Cancer in Poland: Estimates for 2017-2019. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 7;19(24):16384.
- Sheffield 2022** Sheffield KM, Peachey JR, Method M, et al. A Real-World US Study of Recurrence Risks using Combined Clinicopathological Features in HR-Positive, HER2-Negative Early Breast Cancer. *Future Oncol*. 2022;18(21):2667-2682. doi:10.2217/fon-2022-0310
- Shen 2015** Shen T, Brandwein-Gensler M, Hameed O, Siegal GP, Wei S. Characterization of estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer. *Hum Pathol*. 2015 Nov;46(11):1776-84.
- Shoman 2005** Shoman N, Klassen S, McFadden A, Bickis MG, Torlakovic E, Chibbar R. Reduced PTEN expression predicts relapse in patients with breast carcinoma treated by tamoxifen. *Mod Pathol*. 2005 Feb;18(2):250-9.
- Stemke-Hale 2008** Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, Neve RM, Kuo WL, Davies M, Carey M, Hu Z, Guan Y, Sahin A, Symmans WF, Pusztai L, Nolden LK, Horlings H, Berns K, Hung MC, van de Vijver MJ, Valero V, Gray JW, Bernards R, Mills GB, Hennessy BT. An integrative

- genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer Res* 2008;68:6084-91.
- Toska 2017** Toska E, Osmanbeyoglu HU, Castel P, Chan C, Hendrickson RC, Elkabets M, Dickler MN, Scaltriti M, Leslie CS, Armstrong SA, Baselga J. PI3K pathway regulates ER-dependent transcription in breast cancer through the epigenetic regulator KMT2D. *Science* 2017;355:1324-30.
- Turner 2010** Turner N, Pearson A, Sharpe R, Lambros M, Geyer F, Lopez-Garcia MA, Natrajan R, Marchio C, Iorns E, Mackay A, Gillett C, Grigoriadis A, Tutt A, Reis-Filho JS, Ashworth A. FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer. *Cancer Res* 2010;70:2085-94.
- Turner 2023** Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(22):2058-2070. doi:10.1056/NEJMoa2214131
- Vasan 2019** Vasan N, Toska E, Scaltriti M. Overview of the relevance of PI3K pathway in HR-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl_10):x3-x11.
- Vitko 2023** Vitko AS, Martin PA, Zhang S, et al. Abstract P6-07-01: Costs of breast cancer recurrence after initial treatment for high risk early breast cancer using SEER-Medicare linked data. *Cancer Research*. 2023;83(5_Supplement):P6-07-01-P6-07-01. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-P6-07-01
- Wang 2019** Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1091. doi:10.1186/s12885-019-6311-z
- Wang 2024** Wang J, Li B, Luo M, et al. Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: molecular features and clinical significance. *Sig Transduct Target Ther*. 2024;9(1):83. doi:10.1038/s41392-024-01779-3
- Wolf 2023** Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, Saphner TJ, Spears PA, Allison KH. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 1;41(22):3867-3872.
- Wysocki 2024** Wysocki PJ. Wise and skillful utilization of contemporary endocrine therapies for the treatment of ER+/HER2– advanced breast cancer. *Oncology in Clinical Practice* 2024: 1-11 DOI: 10.5603/ocp.97946
- ZUS 2024** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.