

Afinitor[®] (ewerolimus)

*w skojarzeniu z eksemestanem
w leczeniu zaawansowanego raka piersi
z ekspresją receptorów hormonalnych*

***Analiza problemu decyzyjnego
i analiza kliniczna***

Wersja 1.3

Kraków 2013

Wykonawca:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Streszczenie	9
Wykaz skrótów	16
1 Analiza problemu decyzyjnego	20
1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego	21
1.2 Opis problemu zdrowotnego	21
1.2.1 Nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50)	21
1.2.1.1 Epidemiologia	21
1.2.1.2 Etiologia i patomorfologia	26
1.2.1.3 Obraz kliniczny	28
1.2.1.4 Rozpoznanie	28
1.2.1.4.1 Badania obrazowe	29
1.2.1.4.2 Badania mikroskopowe	31
1.2.1.4.3 Badania dodatkowe	34
1.2.1.5 Rokowania	34
1.2.1.6 Badania przesiewowe	38
1.2.1.7 Leczenie	39
1.2.1.7.1 Rak przedinwazyjny (stopień 0)	40
1.2.1.7.2 Rak inwazyjny (stopień I, IIA, IIB)	41
1.2.1.7.3 Rak miejscowo zaawansowany (stopień III)	46
1.2.1.7.4 Uogólniony rak piersi (stopień IV)	50
1.2.1.8 Obserwacja i rehabilitacja	55
1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej	56
1.4 Liczebność populacji docelowej	57
1.5 Obecna praktyka kliniczna	59
1.6 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny ewerolimusu	63
1.7 Opis technologii opcjonalnych i ich status refundacyjny	65
1.8 Opis ocenianej interwencji – Afinitor®	66
1.8.1 Zagadnienia rejestracyjne	66
1.8.2 Grupa farmakoterapeutyczna	66
1.8.3 Kod ATC	66
1.8.4 Dostępne preparaty	66
1.8.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	66
1.8.6 Wskazania	67

1.8.7	Dawkowanie i sposób podawania	67
1.8.8	Przeciwwskazania.....	68
1.8.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	68
1.8.10	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	71
1.9	
1.9.1	
1.9.2	
1.9.3	
1.9.4	
1.9.5	
1.9.6	
1.9.7	
1.9.8	
1.9.9	
1.9.10	
1.10	
1.10.1	
1.10.2	
1.10.3	
1.10.4	
1.10.5	
1.10.6	
1.10.7	
1.10.8	
1.10.9	
1.10.10	78
1.11	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny ewerolimusu	79
1.12	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania ewerolimusu w leczeniu zaawansowanego raka piersi.....	80
1.13	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania preparatu Afinitor® w leczeniu raka piersi	81
1.14	Zakres analiz.....	82
1.14.1	
1.14.2	
1.14.3	84

2	Analiza kliniczna.....	86
2.1	Cel opracowania.....	87
2.2	Metodyka	87
2.2.1	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	87
2.2.1.1	Źródła danych pierwotnych	87
2.2.1.2	Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	89
2.2.1.3	Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych	91
2.2.1.4	Źródła danych wtórnych	93
2.2.1.5	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych.....	93
2.2.1.6	Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych.....	95
2.2.1.7	Aktualizacja wyszukiwania	95
2.2.2	Ocena bezpieczeństwa	95
2.2.3	Analiza jakościowa i ilościowa wyników	96
2.2.4	Ocena wiarygodności źródeł danych.....	96
2.2.5	Analiza statystyczna	96
2.3	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	98
2.4	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	100
2.5	Ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem vs eksemestan	104
2.5.1	Opis metodyki włączonych badań.....	104
2.5.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	109
2.5.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	109
2.5.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	112
2.5.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji....	113
2.5.4	Skuteczność kliniczna	117
2.5.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	118
2.5.4.1.1	Dwunastomiesięczne przeżycie wolne od progresji choroby	119
2.5.4.1.2	Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach (na podstawie wyjściowych charakterystyk)	120
2.5.4.1.3	Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach (na podstawie intensywności dawki).....	124
2.5.4.2	Przeżycie całkowite (OS)	124
2.5.4.3	Ocena odpowiedzi na leczenie.....	125
2.5.4.3.1	Odpowiedź całkowita (CR)	125
2.5.4.3.2	Odpowiedź częściowa (PR)	126

2.5.4.3.3	Choroba stabilna (StD)	126
2.5.4.3.4	Progresja choroby (PD)	127
2.5.4.3.5	Odpowiedź nieznana lub zbyt krótki czas do oceny	129
2.5.4.3.6	Odpowiedź obiektywna (ORR)	129
2.5.4.3.7	Odpowiedź klinicznie istotna (CBR)	130
2.5.4.3.8	Ocena odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych wyróżnionych na podstawie wieku.....	131
2.5.4.4	Względna intensywność dawki (RDI)	133
2.5.4.5	Jakość życia	134
2.5.5	Bezpieczeństwo.....	136
2.5.5.1	Poważne działania niepożądane (z ang. Serious Adverse Events)	136
2.5.5.2	Poważne działania niepożądane związane z leczeniem.....	137
2.5.5.3	Przedwczesne zakończenie leczenia	137
2.5.5.4	Zgony związane z działaniami niepożądanymi.....	139
2.5.5.5	Poszczególne działania niepożądane	140
2.5.5.5.1	Poszczególne działania niepożądane [redacted]	
2.5.5.5.2	[redacted]	148
2.6	Porównanie pośrednie.....	150
2.6.1	[redacted]	
2.6.2	[redacted]	
2.6.3	[redacted]	
2.6.4	[redacted]	
2.6.5	[redacted]	
2.6.5.1	[redacted]	
2.6.5.2	[redacted]	
2.6.5.3	[redacted]	171
2.7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor®	178
2.8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ewerolimusu na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	181
2.9	Badania w toku	183
2.10	Wyniki	185
2.11	Dyskusja	196
2.12	Ograniczenia przeprowadzonej analizy	201

2.13	Wnioski końcowe	203
3	Piśmiennictwo	204
4	Załączniki.....	211
4.1	[Redacted]	
4.1.1	[Redacted]	
4.1.2	[Redacted]	
4.1.2.1	[Redacted]	
4.1.2.2	[Redacted]	
4.1.3	[Redacted]	
4.1.4	[Redacted]	
4.1.4.1	[Redacted]	
4.1.4.2	[Redacted]	
4.1.4.3	[Redacted]	
4.1.4.4	[Redacted]	
4.1.4.5	[Redacted]	
4.1.5	[Redacted]	
4.1.5.1	[Redacted]	
4.1.5.2	[Redacted]	
4.1.5.3	[Redacted]	
4.1.5.4	[Redacted] ...	
	226
4.2	Status refundacyjny leków hormonalnych stosowanych w leczeniu raka piersi (komparatory)	227
4.3	Opis skal wykorzystanych w raporcie	228
4.3.1	Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda	228
4.3.2	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	228
4.3.3	Skala FACT-ES oraz wskaźnik TOI	229
4.3.4	Kategorie odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST.....	229
4.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	230
4.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń.....	231
4.5.1	Badania wykluczone z analizy klinicznej w aktualizacji wyszukiwania	233
4.6	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend (do 4 lipca 2012 r.).....	234
4.7	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu.....	236

4.8	Wkład autorów w opracowanie raportu	249
4.9	Spis tabel	250
4.10	Spis wykresów	254

Streszczenie

[Redacted]

C [Redacted]

[Redacted]

P [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

O [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

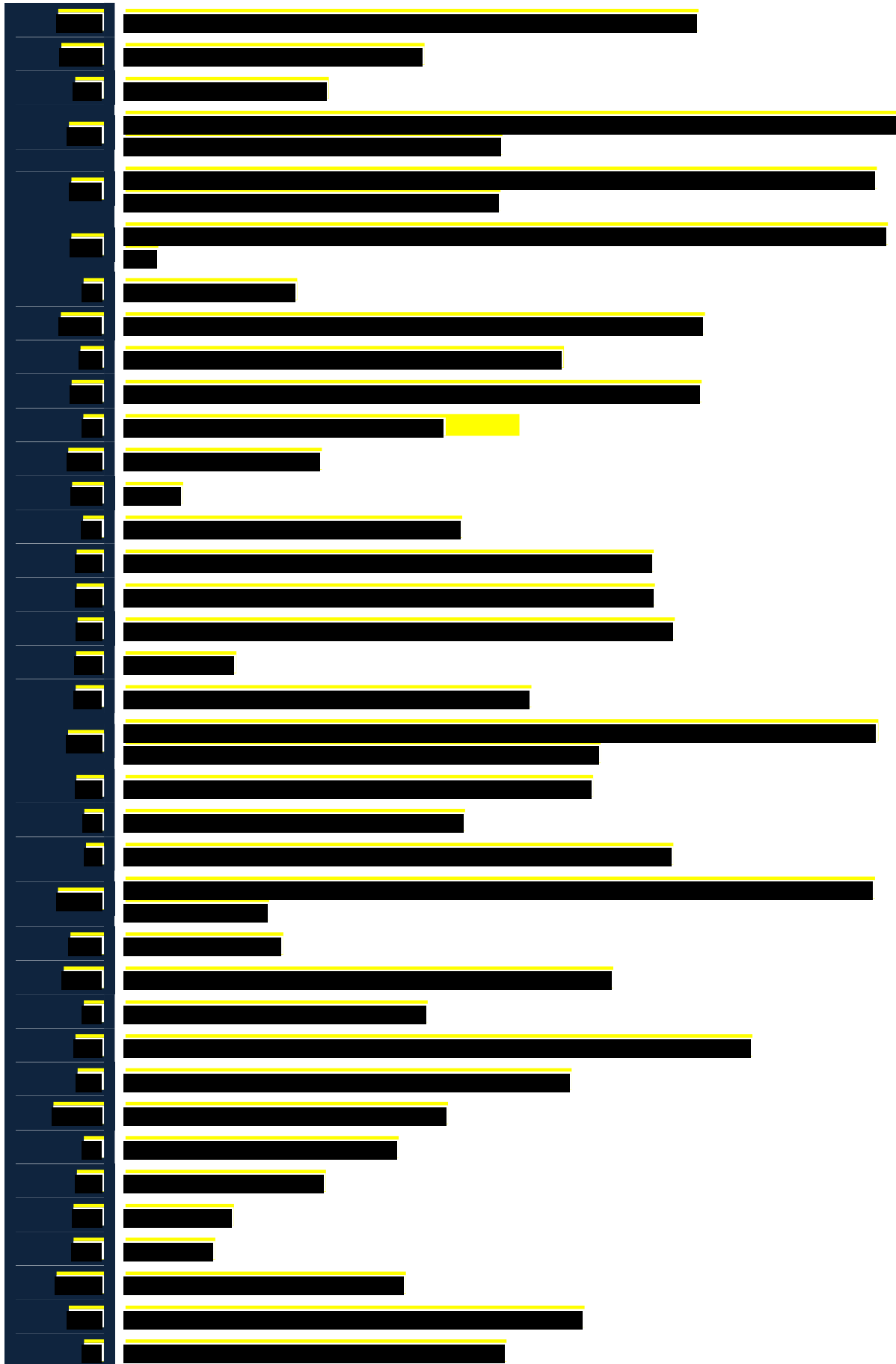
A [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykaz skrótów

The table contains approximately 25 rows of data, each with a small redacted header and a long redacted body. The redactions are represented by black bars of varying lengths.





Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego

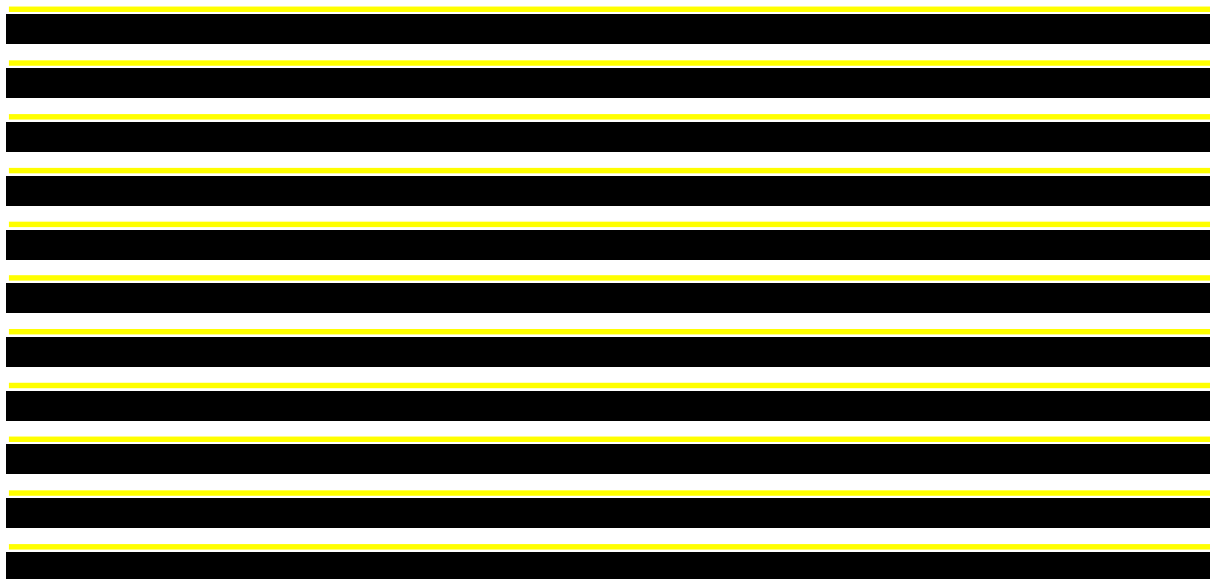
Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania ewerolimusu (Afinitor®) w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

1.2 Opis problemu zdrowotnego

1.2.1 Nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50)

Gruczoł sutkowy jest pokryty skórą i tkanką podskórną, z centralnie położoną brodawką sutkową i otoczką. Gruczoł sutkowy tworzy od 15 do 20 płątów składających się ze zrazików i przewodów, łączących się w przewód drenujący płąt i tworzący w okolicy brodawki sutkowej zatokę mleczną. Rak sutka, nazywany inaczej rakiem piersi, jest nowotworem złośliwym pierwotnie wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego (*Krzemieński 2011, Nienartowicz 2011a*). Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet zarówno w Polsce, jak i w wielu krajach na świecie. Stanowi także jedną z głównych przyczyn zgonów u kobiet powyżej 50. roku życia (*Dębski 2011*). Częstość występowania raka piersi w populacji mężczyzn jest bardzo niska (około 1% ogółu zachorowań) i nie jest uznawana za istotny problem zdrowia publicznego (*Krzemieński 2011, Szewczyk 2011*).

1.2.1.1 Epidemiologia



[Redacted text block consisting of multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.2.1.2 Etiologia i patomorfologia

Przyczyny wystąpienia raka piersi nie zostały dotychczas jednoznacznie zidentyfikowane. U 75% kobiet z rozpoznaniem tego nowotworu nie stwierdza się ekspozycji na określone czynniki ryzyka. Jednakże, czynnikami zwiększającymi prawdopodobieństwo rozwoju choroby są: płeć żeńska, wiek, a także występowanie raka piersi w wywiadzie osobistym i rodzinnym (Krzemieniecki 2011, Szewczyk 2011). Szczegóły dotyczące czynników ryzyka wystąpienia raka piersi przedstawiono w poniższej tabeli.

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • płeć żeńska • wiek (> 65. vs < 65. roku życia; ryzyko wzrasta w kolejnych grupach wiekowych do 80. roku życia)
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • dwie lub więcej krewnie 1-stopnia z rakiem piersi rozpoznany w młodym wieku • mutacje genów BRCA1 i BRCA2 • przebyty rak piersi w wywiadzie • „wysoka gęstość” tkanki piersi • atypowa hiperplazja
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • jedna krewna 1-stopnia z rakiem piersi w wywiadzie • ekspozycja na promieniowanie jonizujące • „wysoka gęstość” tkanki kości (pomenopauzalna)
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • późna pierwsza donoszona ciąża (> 30 lat) • wczesny wiek pierwszej miesiączki (<i>menarche</i>) (< 12 lat) • późna menopauza (> 55 lat) • brak donoszonej ciąży • brak karmienia piersią w wywiadzie • długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych • długotrwałe stosowanie HTZ
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • otyłość (pomenopauzalna) • przebyty rak <i>endometrium</i>, rak jajnika lub rak jelita grubego w wywiadzie • wysokie spożycie alkoholu • wysoki wzrost • wysoki status społeczny

Ryzyko wystąpienia raka piersi jest zdecydowanie większe u kobiet niż u mężczyzn. Częstość występowania tego nowotworu w populacji mężczyzn jest bardzo niska, ale diagnozowane są najczęściej przypadki zaawansowanego stadium z gorszym rokowaniem. Prawdopodobieństwo rozwoju choroby zwiększa się wraz z wiekiem, począwszy od 35. roku życia. Jest ono największe u kobiet w wieku 50-70 lat, u których rejestruje się 32% ogółu diagnozowanych przypadków tego nowotworu. Narażenie zwiększa się ponad 4-krotnie, jeżeli choroba wystąpiła u dwóch lub więcej krewnych 1. stopnia, a jeżeli dany krewny chorował poniżej 35. roku życia, wzrasta ono jeszcze bardziej. Również wczesniejszy rak jednej piersi znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia raka drugiej piersi. Istotną rolę w etiologii choroby odgrywają uwarunkowania genetyczne, spośród których najczęściej wskazuje się na mutacje genów supresorowych BRCA1 i BRCA2, przy czym wymienia się także mutacje genu TP53 oraz obecność szeregu zespołów dziedzicznych. Szacuje się, że częstość występowania dziedzicznych postaci nowotworu wynosi od 5% do 10%. Prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi może być nawet 2-krotnie większe u kobiet długotrwałe stosujących doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą (HTZ). Do innych czynników związanych z gospodarką hormonalną, a jednocześnie zwiększających ryzyko wystąpienia raka piersi, zalicza się także wczesny wiek pierwszej miesiączki (< 12 r. ż.), późną menopauzę (> 55 r. ż.) lub macierzyństwo albo brak dzieci (*Krzemieński 2011, Szewczyk 2011*).

Proces nowotworowy raka piersi jest najczęściej zlokalizowany w obrębie nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu mlecznego. Zmiany patologiczne mogą przyjmować charakter łagodnej lub atypowej hiperplazji lub najczęściej – raka w 2 stadiach: przedinwazyjnym (*in situ*) albo inwazyjnym (naciekającym).

W grupie raków naciekających najczęściej rozpoznawanym typem jest rak przewodowy, niewykazujący specjalnych cech histologicznych (z ang. *Not Otherwise Specified*). W tej grupie rozróżnia się dodatkowo raka rdzeniastego, śluzotwórczego i cewkowego oraz kilkanaście innych rzadkich typów utkania (łączna częstość ich występowania jest mniejsza niż 1%). Ponadto, głównie dzięki upowszechnieniu badań mammograficznych, obecnie zwiększa się częstość wykrywania raka przewodowego *in situ* (DCIS, z ang. *Ductal Carcinoma In Situ*) (Jassem 2011).

Z kolei rak zrazikowy *in situ* (LCIS, z ang. *Lobular Intraepithelial Neoplasia In Situ*) wywodzi się pierwotnie z końcowych odcinków układu zrazikowo-pęcherzykowego i z biologicznego punktu widzenia obejmuje grupę niejednorodnych histologicznie rozrostów. Rak piersi o tej lokalizacji jest drugim pod względem częstości występowania naciekającym rakiem piersi (Jassem 2011).

1.2.1.3 *Obraz kliniczny*

Najczęstszym objawem raka piersi, występującym u około 75% pacjentek, jest wyczuwalny palpacyjnie guz umiejscowiony najczęściej w okolicy górnego zewnętrznego kwadrantu gruczołu sutkowego. W obrazie klinicznym raka piersi wymienia się także zmiany kształtu, wielkości lub sprężystości sutka, a także zmiany skórne. Mogą one dotyczyć skóry w okolicy brodawki lub bezpośrednio samej brodawki, przyjmując postać wciągnięć skórnych, owrzodzeń lub zaczerwienień i zgrubień określanych jako objawy „skórki pomarańczy”. W niektórych przypadkach mogą wystąpić również krwiste wycieki z brodawki. W przebiegu raka piersi obserwuje się ponadto zwiększenie żył skóry gruczołu sutkowego oraz powiększenie węzłów chłonnych zlokalizowanych w dole pachwinowym (Krzemieniecki 2011).

1.2.1.4 *Rozpoznanie*

Rozpoznanie raka piersi obejmuje szereg badań obrazowych (radiologicznych) i mikroskopowych. W zależności od zaawansowania klinicznego choroby, decyzji o przyszłym leczeniu przeciwnowotworowym i indywidualnych wskazań, zleca się również badania dodatkowe (Jassem 2011). Przed każdą procedurą diagnostyczną należy przeprowadzić szczegółowy wywiad podmiotowy i przedmiotowy z wykonaniem lekarskiego badania palpacyjnego obu piersi (Nienartowicz 2011).

Czułość badania w wykrywaniu zmian nowotworowych piersi wynosi od 50% do ponad 90% (średnio około 85%), przy czym jest niższa u młodych kobiet, charakteryzujących się dużą gęstością tkanki gruczołowej. W ich przypadku mammografię uzupełnia się o badanie USG, dzięki któremu możliwe jest dodatkowo rozpoznanie torbieli lub włókniakogruczolaków (*Krzemieński 2011, Jassem 2011*). Badanie USG stosuje się jako pomocnicze również w innych procedurach diagnostycznych chorób piersi, takich jak aspiracja torbieli, drenaż ropnia czy w biopsja aspiracyjna – grubo- i cienkoigłowa oraz mammotomiczna (*Nienartowicz 2011*).

Badaniem obrazowym o największej czułości (około 95%), pozwalającym na dokładną ocenę morfologii piersi i wykrycie małych guzków, jest mammografia rezonansu magnetycznego (*Jassem 2011, Krzemieński 2011*). Nie stanowi ona powszechnie stosowanej metody diagnostycznej raka piersi, z wyjątkiem kobiet z grupy podwyższonego ryzyka. Rezonans magnetyczny jest standardem postępowania diagnostycznego w ramach badań przesiewowych u nosicielek mutacji genów BRCA1, BRCA2, TP53 lub PTEN, a także w przypadkach gdy mutacje te wystąpiły u krewnych 1. stopnia oraz u kobiet po implantacji z podejrzeniem raka piersi (*Nienartowicz 2011, Krzemieński 2011*). Badanie jest również wykorzystywane jako procedura diagnostyczna u kobiet po przebytej radioterapii między 10. a 30. rokiem życia (*Nienartowicz 2011*). Dodatkowo mammografia rezonansu magnetycznego jest wykonywana w celu:

- przedoperacyjnego określenia stopnia zaawansowania raka piersi w celu wykluczenia postaci wieloogniskowej lub ogniska nowotworu w drugiej piersi;
- różnicowania zmian pooperacyjnych i po radioterapii;
- diagnozowania wznowy nowotworu po zastosowanym leczeniu;
- dalszej diagnostyki histologicznie potwierdzonego raka piersi o nieznannej lokalizacji;
- oceny implantów (*Nienartowicz 2011*).

Mammografię rezonansu magnetycznego wykonuje się jednocześnie dla obu piersi za pomocą cewki powierzchniowej, po wcześniejszym podaniu kontrastu. W celu uzyskania możliwie największej czułości, badanie należy wykonać między 6. a 13. dniem cyklu (w przypadku kobiet przed menopauzą) lub 4 tygodnie po zakończeniu stosowania leków hormonalnych (*Jassem 2011*). W opisie badania uwzględnia się te same elementy jak w przypadku mammografii i badania USG piersi (*Nienartowicz 2011*). Obecnie rola rezonansu magnetycznego zwiększa się, głównie z uwagi na dużą przydatność tej techniki w ocenie rozległości naciekania nowotworu (*Krzemieński 2011*).

1.2.1.4.2 Badania mikroskopowe

Celem badań mikroskopowych jest potwierdzenie rozpoznania raka piersi postawionego na podstawie wyników badań obrazowych, a także określenie jego typu i stopnia złośliwości histopatologicznej. W celu pozyskania materiału do oceny mikroskopowej wykonuje się biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) lub gruboigłową. Oba zabiegi przeprowadza się z równoczesnym zastosowaniem mammografii lub ultrasonografii, przy czym w nielicznych przypadkach – w szczególności u pacjentek z dobrze widocznym i rozpoznawalnym palpacyjnie guzem, badania obrazowe nie są wymagane (*Jassem 2011, Jeleń 2011*). Wskazaniami do wykonania obu biopsji są:

- zmiany nowotworowe wykryte palpacyjnie lub w badaniach obrazowych;
- zmiany podejrzane o zmiany nowotworowe (asymetria i nieregularny obrys piersi, nieruchomości względem skóry i innych tkanek, zaciągnięcia i owrzodzenia skóry);
- podejrzenie wznowy nowotworu po wcześniejszym leczeniu lub obecności przerzutów w węzłach chłonnych;
- zmiany nowotworowe niekwalifikujące się do systematycznej kontroli;
- jakiegokolwiek zmiany guzowate u kobiet z rakiem w wywiadzie rodzinnym (*Jeleń 2011*).

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa jest badaniem inwazyjnym wykonywanym metodą punkcji aspiracyjnej, w wyniku której pozyskuje się materiał do oceny cytologicznej. Na drodze biopsji aspiracyjnej gruboigłowej uzyskuje się materiał tkankowy do oceny histopatologicznej. Ponadto biopsja aspiracyjna gruboigłowa obarczona jest większym ryzykiem powikłań pooperacyjnych i z tego powodu wykonuje się ją głównie w celu rozpoznania mikrozwapnień, a także wtedy, gdy pomimo negatywnego wyniku BAC w badaniach obrazowych stwierdzono ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego. W przypadku trudności interpretacyjnych wyników BAC lub biopsji gruboigłowej przeprowadza się biopsję chirurgiczną. W badaniu tym, na podstawie pobranego wycinka, możliwe jest zarówno różnicowanie łagodnych i złośliwych zmian nowotworowych, jak i określenie typu histologicznego raka (*Jeleń 2011*).

W ramach badań mikroskopowych standardowo wykonuje się ocenę ekspresji receptorów hormonalnych, tj. estrogenowych (ER, z ang. *Estrogen Receptor*) i progesteronowych (PgR, z ang. *Progesteron Receptor*) oraz stan ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, z ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2*). Ocena tych receptorów pozwala zarówno na rozpoznanie trójujemnego raka piersi (z ang. *Triple Negative ER-, PgR-, Her2/neu-*) cechującego się cięższym przebiegiem, jak i na dobranie terapii przeciwnowotworowej (*Jassem 2011, Tarkowski 2011*).

Rak piersi z nadekspresją receptorów hormonalnych

Ekspresja receptorów hormonalnych (estro- i progesteronowych) powinna być oceniana u wszystkich pacjentek z pierwotnym rakiem piersi. W przypadku wznowy nowotworu lub choroby przerzutującej nie jest konieczna, jednakże zalecana, gdy jej dodatni wynik może mieć wpływ na decyzję o zastosowaniu danego leczenia (*Jassem 2011*). Ocenę ekspresji receptorów hormonalnych przeprowadza się metodą immunohistochemiczną (IHC, z ang. *Immunohistochemistry*) w materiale tkankowym uzyskanym w wyniku biopsji gruboigłowej lub rzadziej – w aspiratach cienkoigłowych (*Jassem 2011*).

W interpretacji wyników metody IHC najczęściej stosuje się wskaźnik Allreda (*Allred Score*), który uwzględnia ocenę odsetka wybarwionych komórek nowotworowych (PS, z ang. *Proportion Score*) oraz stopień intensywności tego wybarwienia (InSc, z ang. *Intensity Score*). Szczegóły dotyczące oceny ekspresji receptorów hormonalnych według wskaźnika Allreda przedstawiono w poniższej tabeli (*Olszewski 2009*).

Ocena intensywności (InSc)		Ocena proporcji (PS)		Suma (Allred Score)	
0	1	0	1	0-1	2-3
0	1	0	1	0-1	2-3
0	1	0	1	0-1	2-3
0	1	0	1	0-1	2-3
0	1	0	1	0-1	2-3
0	1	0	1	0-1	2-3
0	1	0	1	0-1	2-3
0	1	0	1	0-1	2-3

Nadekspresję receptorów ER i PgR stwierdza się dla sumy punktów oceny PS i InSc większej niż 2. W praktyce klinicznej przeprowadza się ocenę proporcji komórek z wybarwionymi jądrami (*Olszewski 2009*). Obecnie dodatni odczyn w przypadku co najmniej 1% komórek nowotworowych jest wskazaniem do hormonoterapii (*Jassem 2011*).

Należy podkreślić, że rak piersi z nadekspresją receptorów hormonalnych występuje częściej u kobiet w wieku pomenopauzalnym i częściej przerzutuje do kości, tkanek miękkich i narządów płciowych. W przeciwieństwie do guzów HER2+, guzy ER/PgR+ są dobrze zróżnicowane i diploidalne (*Tarkowski 2011*). Ponadto są wrażliwe na leczenie hormonalne (i równocześnie mniej wrażliwe na chemioterapię), dlatego w ich leczeniu postępowaniem z wyboru jest hormonoterapia z udziałem pochodnych tamoksyfenu. Stwierdzona nadekspresja receptorów hormonalnych jest również czynnikiem prognostycznym, związanym zarówno z dłuższym czasem przeżycia, jak i czasem wolnym od nawrotów choroby (*Jeleń 2011*).

Rak piersi z nadekspresją/amplifikacją receptora HER2

Receptor HER2 jest zaliczany do rodziny transbłonowych receptorów czynnika wzrostu (EGFR, z ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*) o aktywności kinazy tyrozynowej, regulujących podziały komórkowe. Określenie stanu HER2 jest konieczne u wszystkich pacjentek z rozpoznaniem naciekającego raka piersi lub w przypadkach nawrotu lub wznowy nowotworu (*Jassem 2011*).

Ocenę ekspresji receptora HER2 wykonuje się metodą IHC wyłącznie w materiale tkankowym uzyskanym na drodze biopsji aspiracyjnej gruboigłowej. Wynik tej metody przedstawia się w 4-stopniowej skali (*Jassem 2011*). Charakterystykę tej skali przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Nadekspresja receptora HER2 jest stwierdzana jedynie dla wyniku 3+. Natomiast wynik 2+ metody IHC jest wartością graniczną, wskazującą na konieczność przeprowadzenia dodatkowych testów oceniających amplifikację genu HER2 (*Jassem 2011*). W tym celu wykorzystuje się metodę fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, z ang. *Fluorescence In Situ Hybridization*), której wynik wyraża się jako stosunek liczby kopii genu HER2 do liczby centromerów chromosomu 17., na którym jest on zlokalizowany (*Olszewski 2009*). Szczegóły dotyczące oceny amplifikacji genu HER2 metodą FISH przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Amplifikacja genu HER2 jest stwierdzana, gdy stosunek liczby kopii genu do liczby centromerów chromosomu 17. jest większy niż 2,2. Wskazaniem do powtórzenia badania jest wynik w zakresie od 1,8 do 2,2, na podstawie którego nie jest możliwe jednoznaczne określenie stanu amplifikacji (*Jassem 2011*). Ostatecznie stan amplifikacji genu jest dodatni dla wyniku większego niż 2 w badaniu powtórnym (*Olszewski 2009*).

Nadekspresja receptora i/lub amplifikacja genu HER2 dotyczy od 20% do 30% rozpoznanych przypadków naciekającego raka piersi (rak HER2+) i jest wskazaniem do zastosowania leczenia anty-HER2 z udziałem przeciwciał monoklonalnych (trastuzumab) lub innych inhibitorów HER2 (m.in. lapatynib) (*Łacko 2011*). Dodatkowo guzy HER2+ często wykazują ujemną ekspresję receptorów hormonalnych, a ich przerzuty są zwykle lokalizowane w mózgu i wątrobie (*Tarkowski 2011*). Z tego względu rak piersi HER2+ charakteryzuje cięższym przebiegiem, jak również krótszym czasem przeżycia całkowitego chorych i wyższym ryzykiem przerzutów do narządów mięszzowych (*Jeleń 2011*).

1.2.1.4.3 Badania dodatkowe

Zakres dodatkowej diagnostyki raka piersi jest zależny od zaawansowania miejscowego choroby oraz od wyboru leczenia radykalnego lub paliatywnego. Najczęściej wykonuje się morfologię krwi z rozmazem i badania oceniające biochemiczną wydolność wątroby. W zależności od indywidualnych wskazań przeprowadza się także badanie radiologiczne klatki piersiowej, scyntyografię kości lub inne badania obrazowe (m.in. jamy brzusznej lub ośrodkowego układu nerwowego). W przypadku trudności w ocenie pachowych węzłów chłonnych lub nawrotów w bliznowatej piersi, w ramach dodatkowej diagnostyki wykonuje się pozytonową emisyjną tomografię (PET, z ang. *Positron Emission Tomography*). Dodatkowo zaleca się wykonywanie badań ginekologicznych (*Jassem 2009*).

1.2.1.5 Rokowania

Istotnym czynnikiem, obok nadekspresji receptorów hormonalnych i nadekspresji/amplifikacji HER2, wpływającym na rokowania pacjentek jest stopień zaawansowania raka piersi ustalany w oparciu o wyniki badań mikroskopowych według klasyfikacji pTNM (*pathological Tumor, Nodes, Metastases*) (*Jassem 2011, Jeleń 2011*). Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis klasyfikacji pTNM, natomiast w kolejnej tabeli przedstawiono stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi odpowiadające tej klasyfikacji.

W ocenie rokowań raka piersi wskazuje się również na istotną rolę typu i stopnia złośliwości histologicznej wykrytych zmian nowotworowych (Jeleń 2011). Typy histologiczne raka piersi oraz odpowiadające im rokowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Dwa najczęściej występujące typy histologiczne raka – zrazikowy i przewodowy, charakteryzują się takimi samymi rokowaniami, zarówno w stadium przedinwazyjnym, jak i inwazyjnym (Jeleń 2011).

Ponadto należy podkreślić, że w grupie raków naciekających typ rdzeniasty, śluzowaty i cewkowy charakteryzują się relatywnie lepszym rokowaniem (*Krzemieniecki 2011*).

Natomiast stopień złośliwości histologicznej raka piersi jest oceniany w 3-stopniowej zmodyfikowanej skali Blooma-Richardsona (G1, G2, G3). Skala ta obejmuje ocenę wielkości i polimorfizmu jąder komórkowych, tworzenie cewek i wskaźnik mitotyczny (*Jassem 2011*). Wyższy wynik punktowy w tej skali oznacza większą złośliwość nowotworu i gorsze rokowania chorej:

- stopień G1 (3-5 punktów): rak dobrze zróżnicowany z dobrymi rokowaniami;
- stopień G2 (6-7 punktów): rak średnio zróżnicowany ze średnimi rokowaniami;
- stopień G3 (8-9 punktów): rak źle zróżnicowany ze złymi rokowaniami (*Jeleń 2011*).

Ponadto w przypadku zmian niezróżnicowanych stosuje się także ocenę 4G, odpowiadającą IV stopniu złośliwości raka piersi (*Jassem 2011*).

Obecnie nową metodą oceny rokowań raka piersi jest określenie profilu genetycznego nowotworu i ocena ekspresji genów metodą immunohistochemiczną (IHC) oznaczenia mikromacierzy (*Jassem 2011, Tarkowski 2011*). Na podstawie tej metody można rozróżnić 5 podtypów raka piersi, których charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

Podtyp		Charakterystyka

Powyższe podtypy raka piersi charakteryzują się różnym przebiegiem oraz w odmienny sposób reagują na leczenie systemowe. Podtyp luminalny A charakteryzuje się korzystnymi rokowaniami, podczas gdy w przypadku podtypu histologicznego *basal-like*, z ujemnym statusem receptorów hormonalnych i brakiem nadekspresji/amplifikacji HER2, są one wyjątkowo niekorzystne (guz niewrażliwy na hormonoterapię i terapię trastuzumabem) (*Tarkowski 2011*).

1.2.1.6 Badania przesiewowe

Badania przesiewowe (skryning) są obecnie najlepszą metodą wykrywania wczesnych zmian nowotworowych piersi u kobiet bez widocznych objawów choroby. Regularne przeprowadzane, mogą zmniejszyć umieralność z powodu raka piersi o 30-40%. Standarem postępowania w ramach skryningu kobiet w wieku od 50 do 69 lat jest badanie mammograficzne piersi, wykonywane raz na 24 miesiące. W przypadku młodszych kobiet (w wieku 40-49 lat) zaleca się zebranie dokładnego wywiadu rodzinnego, uzyskać informację na temat objawów oraz czynników ryzyka i uzależnić decyzję o rozpoczęciu badań mammograficznych (z częstością co 12-18 miesięcy). Dodatkowo, według rekomendacji American Cancer Society u wszystkich kobiet począwszy od 20. roku życia, zaleca się comiesięczne samobadanie piersi, a także regularne badania lekarskie – co 36 miesięcy u kobiet w grupie wiekowej 20-29 lat i corocznie w przypadku kobiet powyżej 40 lat (Szewczyk 2011).

Zasadniczym warunkiem skuteczności skryningu jest dostatecznie duża zgłaszalność kobiet (co najmniej 70% populacji objętej badaniem) (Szewczyk 2011). Ponadto wyróżnia się szereg innych czynników, których charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

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

W Polsce począwszy od 2006 roku prowadzony jest populacyjny program badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrycia raka piersi. Jednakże z uwagi na niskie, około 30% wskaźniki uczestnictwa, program ten nie spełnia podstawowego kryterium skuteczności (Szewczyk 2011).

1.2.1.7 Leczenie

Decyzja o wyborze metody leczenia raka piersi zależy od stopnia zaawansowania i szeregu cech kliniczno-patologicznych nowotworu. W przypadku raków w stopniu przedinwazyjnym (*in situ*) i wczesnym inwazyjnym, leczeniem I linii powinien być zabieg chirurgiczny w obrębie piersi w skojarzeniu z pooperacyjną radioterapią i leczeniem systemowym. W określonych przypadkach (w szczególności dotyczących rozległych zmian miejscowo-regionalnych) standard postępowania można rozszerzyć o przedoperacyjną chemio- lub hormonoterapię systemową. Z kolei w zaawansowanych stadiach choroby stosuje się głównie leczenie systemowe (Jassem 2011).

W poniższej tabeli zestawiono często występujące terminy dotyczące leczenia nowotworów.

1.2.1.7.1 Rak przedinwazyjny (stopień 0)

Terapia raka w stadium przedinwazyjnym (*in situ*) jest ukierunkowana na uzyskanie miejscowej remisji choroby i niedopuszczenie do rozwinięcia nowotworu do stadium naciekającego. Sposób leczenia zależy od rozpoznanego typu histologicznego raka (*Jassem 2011*).

U pacjentek z przedinwazyjnym rakiem wywodzącym się ze zrazików (LCIS) ryzyko rozwinięcia raka naciekającego w ciągu 15 lat jest niewielkie i wynosi około 20% (*Jassem 2009*). Z tego względu w przypadku tych postaci raka zaleca się obserwację, polegającą na regularnych badaniach kontrolnych co 6-12 miesięcy, a następnie co 12 miesięcy oraz wykonywaniu mammografii raz w roku. Stwierdzenie obecności dodatkowych czynników ryzyka (takich jak mutacja genu BRCA1, BRCA2 lub

obciążony wywiad rodzinny) jest wskazaniem do zabiegu obustronnego usunięcia piersi z rekonstrukcją (*Jassem 2011*).

Leczenie przedinwazyjnego raka przewodowego (DCIS) polega na chirurgicznym usunięciu zdiagnozowanej zmiany. Gdy w usuniętej tkance nie stwierdza się innych zmian niż DCIS, decyzję o sposobie terapii podejmuje się na podstawie wartości wskaźnika rokowniczego Van Nuys (VNPI, z ang. *Van Nuys Prognostic Index*). Ocenia on w skali 3-punktowej każdy z 4 elementów: wielkość guza, szerokość marginesu wycięcia, stopień złośliwości histologicznej (obecność martwicy w utkaniu) oraz wiek chorej (*Jassem 2011*). Szczegóły dotyczące kryteriów wyboru metod leczenia na podstawie wartości tego indeksu przedstawiono w poniższej tabeli.

się zarówno z przewodów, jak i ze zrazików gruczołu piersiowego, w momencie stwierdzenia zmian o charakterze naciekającym należy rozpocząć terapię stosowaną w raku w stadium naciekającym (*Jassem 2011*).

1.2.1.7.2 Rak inwazyjny (stopień I, IIA, IIB)

Leczenie raka piersi w stadium miejscowym (stopień I) lub wczesnym stadium regionalnym (stopień IIA, IIB) polega zarówno na zastosowaniu metod chirurgicznych i radioterapii, jak i na zastosowaniu pooperacyjnego uzupełniającego leczenia systemowego.

Pierwotne leczenie chirurgiczne naciekającego raka piersi, bez względu na typ histologiczny, obejmuje wycięcie części lub całości piersi (mastektomia) wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi (limfadenektomia pachowa lub wycięcie do kilku węzłów wartowniczych) (*Jassem 2011*). W celu uniknięcia częstych powikłań limfadenektomii można rozważyć przeprowadzenie biopsji węzła wartowniczego (SLNB, z ang. *Sentinel Lymph Node Biopsy*) (*Matkowski 2011*). Szczegóły dotyczące postępowania chirurgicznego w leczeniu naciekającego raka piersi przedstawiono na poniższym wykresie.



W przypadku pacjentek z rozpoznaniem raka w stopniu T1-2N1-2M0, wymiarami guza < 3 cm, u których jest możliwość doszczętnego usunięcia zmian patologicznych, standardem postępowania jest leczenie oszczędzające pierś (BCT, z ang. *Breast Conserving Treatment*). Obejmuje ono zabieg częściowego usunięcia piersi (z reguły metodą szerokiego wycięcia guza z 1 cm marginesem zdrowej tkanki), zabieg diagnostyczno-leczniczy w obrębie węzłów chłonnych oraz uzupełniającą (pooperacyjną) radioterapię. Leczenie oszczędzające można zastosować również u pacjentek z guzem pierwotnym o średnicy powyżej 3 cm, jednakże pod warunkiem uzyskania jego remisji po indukcyjnej chemio- lub hormonoterapii (*Jassem 2011*).

Alternatywą terapeutyczną u pacjentek niewyrażających zgody lub z przeciwwskazaniami do terapii BCT – jest mastektomia, czyli zabieg całkowitego usunięcia piersi i węzłów chłonnych pachy przeprowadzany najczęściej metodą Maddena (zmodyfikowana amputacja radykalna). Natomiast w leczeniu guzów o większych rozmiarach należy rozważyć zastosowanie metody Halsteda, nawet jeżeli w wyniku leczenia indukcyjnego uzyskano redukcję rozmiarów zmian nowotworowych (*Krzemieniecki 2011*).

Integralną częścią kompleksowego leczenia chirurgicznego inwazyjnego raka piersi, obok usunięcia guza, jest możliwość wykonania zabiegu rekonstrukcyjnego. Każda z pacjentek poddanych zarówno mastektomii, jak i leczeniu oszczędzającemu, powinna mieć możliwość poddania się takiemu zabiegowi, mającemu duże znaczenie psychologiczne (*Jassem 2011*).

U wszystkich pacjentek poddanych zabiegowi częściowego usunięcia piersi (BCT) należy zastosować uzupełniającą radioterapię pooperacyjną, podawaną w dawce głównej i dodatkowej (*boost*), obejmującą łożę wyciętego guza. W przypadku pacjentek po mastektomii, wskazaniami do wprowadzenia uzupełniającej radioterapii jest obecność co najmniej 4 przerzutów w węzłach chłonnych i dodatnich marginesów chirurgicznych mniejszych niż 1 mm. Dodatkowo radioterapię stosuje się bezwzględnie u pacjentek z guzem większym niż 5 cm (*Jassem 2011*).

Ponadto na podstawie oceny ryzyka wystąpienia miejscowej wznowy lub przerzutów nowotworu po leczeniu chirurgicznym (nawrót choroby związany z wcześniejszą obecnością mikroprzerzutów) należy rozważyć uzupełniające (adjuwantowe) leczenie systemowe nie później niż po upływie 3 miesięcy od przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego (*Jassem 2011, Soter 2011*). Metoda tego leczenia powinna być wybrana w oparciu o podtyp immunohistochemiczny raka (*Jassem 2011*). W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące kryteriów wyboru leczenia raka naciekającego w zależności oznaczeń w metodzie IHC.

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

Wybór uzupełniającej hormonoterapii w większości przypadków zależy od wieku i stanu menopauzalnego chorej (*Jassem 2011*). W ramach tej metody leczenia dostępne są następujące leki:

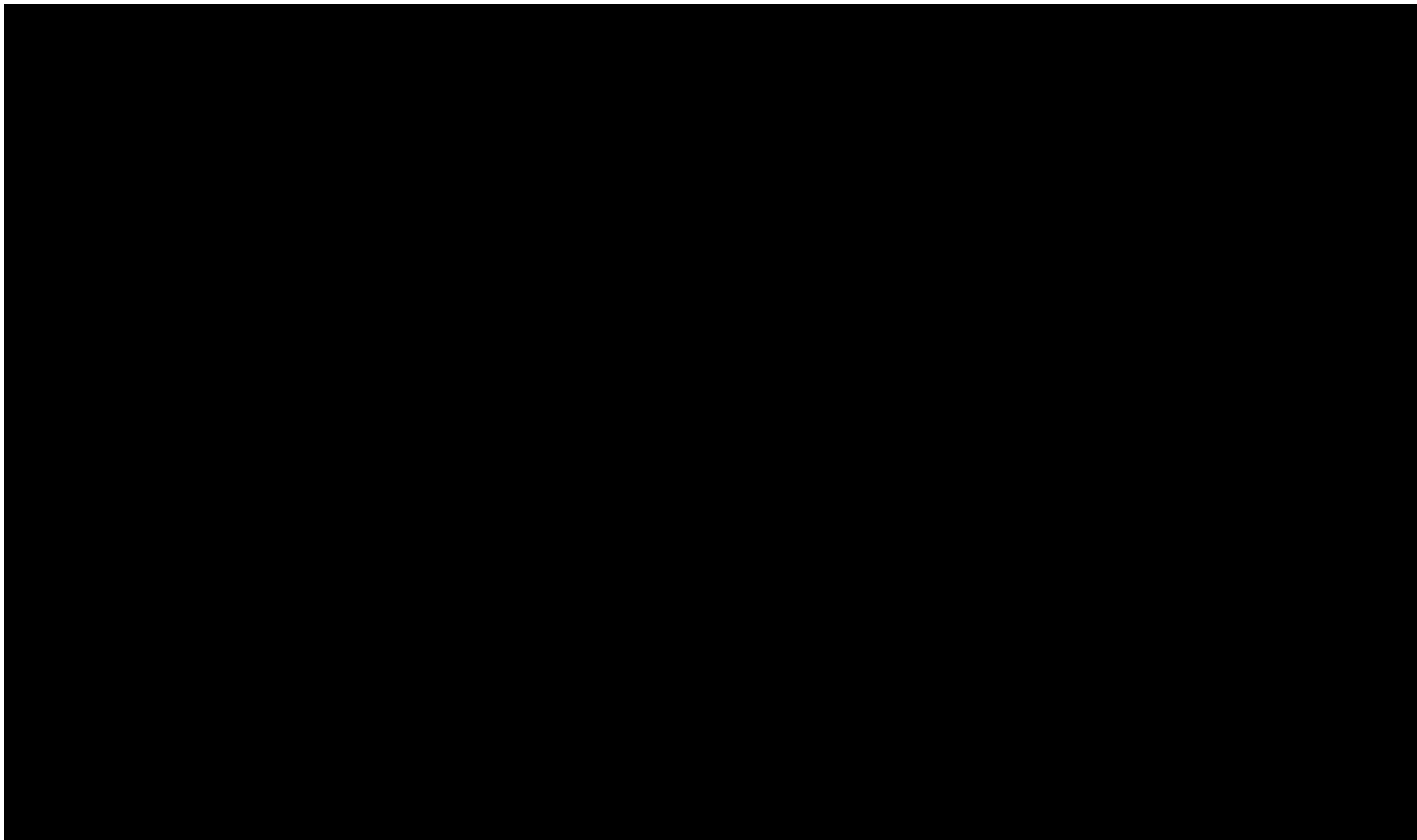
- tamoksyfen (niezależnie od wieku i stanu menopauzalnego) w dawce 20 mg/dobę; zalecany okres leczenia powinien wynosić 5 lat;

- niesteroidowe inhibitory aromatazy: anastrozol lub letrozol, odpowiednio w dawkach 1 i 2,5 mg/dobę;
- steroidowe inhibitory aromatazy: eksemestan w dawce 25 mg/dobę;
- leki z grupy agonistów GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) podawane w celu supresji czynności jajników: goserelina w dawce 3,6 mg co 28 dni lub leuprorelina w dawce 11,25 mg co 3 miesiące (*Jassem 2011*).

Inhibitory aromatazy można podawać wyłącznie pacjentkom po menopauzie z przeciwwskazaniami do terapii tamoksyfenem (u chorych < 60 r. ż., u których menopauza wystąpiła w trakcie ostatniego roku przed rozpoczęciem terapii, należy zweryfikować stan hormonalny). Należy podkreślić, że zastosowanie leków z tej grupy powinno być konsultowane indywidualnie po przedstawieniu chorej możliwych działań niepożądanych. Profil bezpieczeństwa długookresowej terapii inhibitorami aromatazy nie jest obecnie poznany. Jednakże, z uwagi na zwiększone prawdopodobieństwo złamań i wystąpienia osteoporozy, wskazuje się na konieczność oceny gęstości mineralnej kości (BMD, z ang. *Bone Mineral Density*) jeszcze przed rozpoczęciem ich podawania i następnie co 12 miesięcy w trakcie leczenia. Dodatkowo w trakcie terapii należy obserwować poziom wapnia i witaminy D₃ (*Jassem 2011*).

W przypadku chorych ze wskazaniami do adjuwantowej chemioterapii stosuje się schematy wielolekowe, zwykle z udziałem antracyklin lub antracyklin i leków z grupy taksoidów (u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych i innymi czynnikami ryzyka nawrotu choroby). Zaleca się, aby okres jej podawania nie był dłuższy niż 4 do 6 miesięcy (lub 6 cykli). Natomiast w przypadku chorych z rakiem piersi HER2+, średnicą komponentu inwazyjnego > 1 cm lub przerzutami w pachowych węzłach chłonnych chemioterapię należy skojarzyć z podawaniem trastuzumabu (w przypadku antracyklin podawanie tego leku należy rozpocząć po zakończeniu ich podawania). Lek ten można podawać w dawce nasycającej 8 mg/kg m.c. i następnie podtrzymującej 6 mg/kg m.c. co 3 tygodnie (lub w schemacie odpowiednio 6 i 4 mg/kg m.c. co tydzień) przez okres roku lub do momentu nawrotu choroby. Z uwagi na kardiotoksyczne działanie trastuzumabu w trakcie terapii i po jej zakończeniu należy regularnie monitorować czynność serca (*Jassem 2011*).

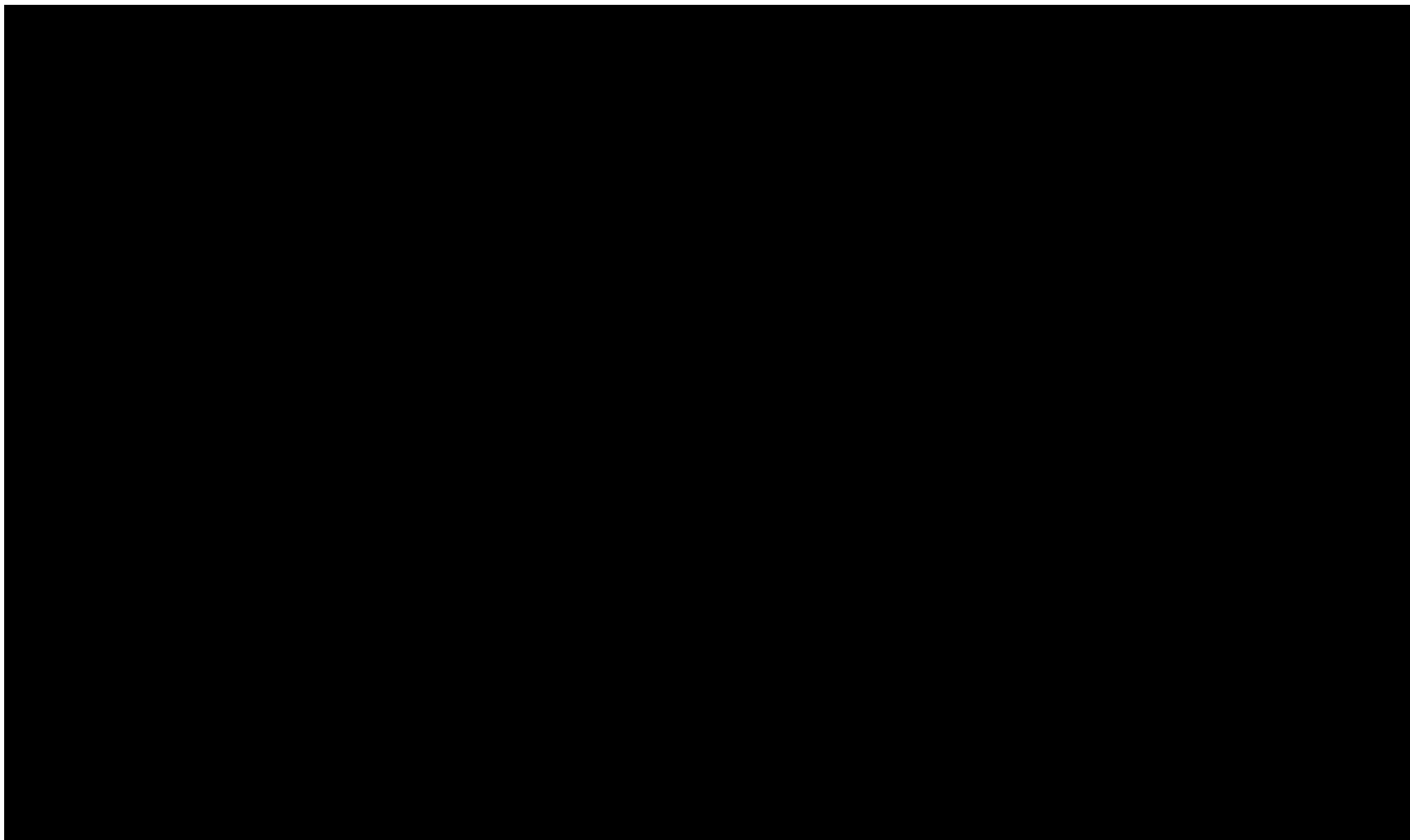
Na poniższym wykresie zamieszczono w sposób schematyczny podsumowanie zasad postępowania w leczeniu uzupełniającym I i II raka piersi.



1.2.1.7.3 Rak miejscowo zaawansowany (stopień III)

Miejscowo zaawansowany rak piersi obejmuje przypadki o zróżnicowanym przebiegu i objawach klinicznych (*Tarkowski 2011a*). Według klasyfikacji TNM dotyczy on zarówno pacjentek z pierwotnie operacyjnym (T3N0-1), jak i tych z nieoperacyjnym (T4N0-2, rak zapalny lub każde TN2M0) guzem piersi, bez obecności przerzutów w narządach odległych (*Jassem 2011, Tarkowski 2011a*).

W leczeniu III stopnia raka piersi uwzględnia się zarówno miejscowe metody chirurgiczne, jak i radioterapię oraz leczenie systemowe (*Tarkowski 2011a*). Na poniższym wykresie przedstawiano schemat postępowania terapeutycznego w miejscowo zaawansowanym raku piersi.



Obecnie w większości przypadków leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi należy rozpocząć od indukcyjnej chemioterapii (neoadjuwantowej). Założeniem tego leczenia jest uzyskanie remisji guza, pozwalającej na bezpieczne przeprowadzenie zabiegu usunięcia piersi wraz z pachowymi węzłami chłonnymi. Zastosowanie leczenia radykalnego może być pierwotną metodą terapii jedynie u części chorych w stadium T3N0-1M0. Natomiast guzy nieodpowiadające na wspomniane leczenie indukcyjne należy poddać napromienieniu. Radioterapia jest postępowaniem z wyboru również w przypadku raka w stopniu zaawansowania IIIC. Alternatywnym rozwiązaniem może być zastosowanie II linii leczenia systemowego. Jednakże u większości pacjentek metoda ta okazuje się nieskuteczna, ponieważ nie dochodzi do remisji patologicznej guza. W takich przypadkach stosuje się terapię paliatywną wraz z obserwacją chorej (*Jassem 2011, Tarkowski 2011a*).

Chemioterapię indukcyjną należy podawać przez 3 do 6 cykli, w zależności od uzyskiwanej skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Możliwe do zastosowania schematy lekowe są podobne do tych stosowanych w chemioterapii pooperacyjnej, przy czym większą skuteczność kliniczną uzyskuje się w wyniku skojarzenia antracyklin z taksoidami. Dodatkowo, jeżeli u chorego stwierdzono nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2, to wraz z chemioterapią należy zastosować trastuzumab. Natomiast u kobiet po menopauzie, których guzy wykazują nadekspresję receptorów ER i PgR, w ramach leczenia indukcyjnego można zastosować hormonoterapię. Optymalna długość tego leczenia powinna wynosić wówczas 6 miesięcy (*Jassem 2011*).

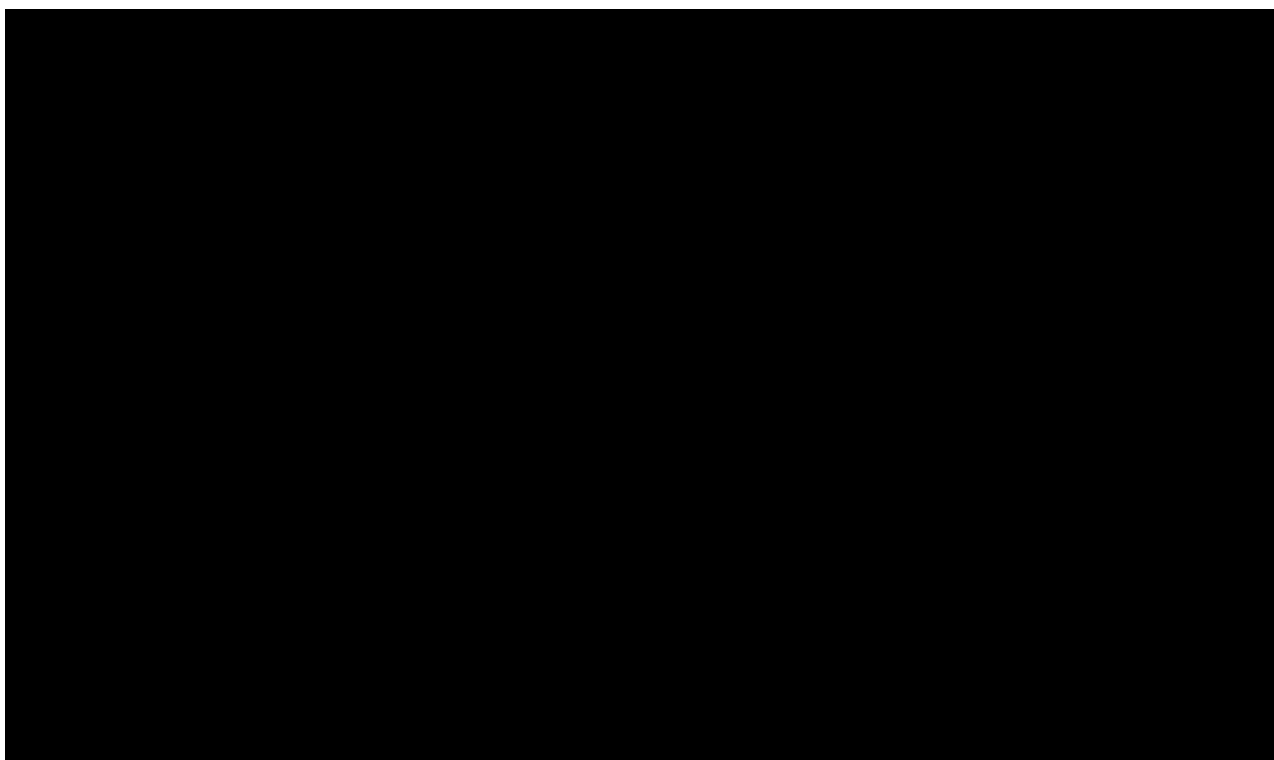
Po przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego należy rozpocząć uzupełniające leczenie systemowe, uwzględniając w szczególności status ekspresji receptorów hormonalnych, stan receptora HER2 oraz skuteczność wcześniejszej terapii indukcyjnej. Długość okresu chemioterapii w ramach leczenia pooperacyjnego powinna być ustalona tak, aby po uwzględnieniu liczby cykli wcześniejszej (indukcyjnej) chemioterapii nie był on dłuższy niż 6 do 8 cykli. Ponadto uzasadnione jest ponowne zastosowanie schematu chemioterapii, w wyniku którego uzyskano remisję guza. Podobnie jak w przypadku leczenia indukcyjnego, u chorych z nadekspresją receptorów hormonalnych należy zastosować uzupełniającą hormonoterapię przez okres 5 lat, a w przypadku nadekspresji/amplifikacji HER2 – 12-miesięczną monoterapię trastuzumabem (*Jassem 2011*).

Należy podkreślić, że rokowania w III stopniu raka piersi są gorsze niż w przypadku wczesnych zmian nowotworowych. Ryzyko wystąpienia lokalnej lub regionalnej wznowy nowotworu jest wysokie, a chorzy uzyskują krótszy czas przeżycia czy okres wolny od nawrotu (wznowy) choroby (DFS, z ang. *Disease Free Survival*) (*Tarkowski 2011a*). Z tego względu na podstawie oceny indywidualnych czynni-

ków ryzyka nawrotu, w ramach leczenia uzupełniającego należy stosować radioterapię z naświetlaniem ściany klatki piersiowej z częścią nadobojczykową (*Jassem 2011*).

W grupie pacjentek z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym, **ze wznową miejscową lub regionalną** (rozumianą jako wykrycie przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych) leczenie obejmować może metody chirurgiczne (stosowane samodzielnie lub w połączeniu z radioterapią). W obydwu sytuacjach, jeżeli wznowie miejscowej lub regionalnej towarzyszy ekspresja ER/PgR, zastosować można uzupełniającą hormonoterapię (HTH) (*Jassem 2011*).

Postępowanie w przypadku wznowy miejscowej oraz regionalnej podsumowują poniższe wykresy.



1.2.1.7.4 Uogólniony rak piersi (stopień IV)

Uogólniony rak piersi dotyczy pacjentek ze stwierdzonymi przerzutami odległymi zarówno pierwotnymi, jak i wtórnymi (występującymi pomimo wcześniejszej terapii). Jego leczenie polega głównie na poprawie jakości życia pacjentek i zmniejszeniu stopnia odczuwanego bólu (terapia paliatywna) (*Jassem 2011*). Istotne jest również uzyskanie możliwie najdłuższego czasu przeżycia i okresu wolnego od progresji choroby (*Ekiert 2011*). W wyborze metod leczenia rozsianego raka piersi należy uwzględnić szereg czynników kliniczno-patologicznych, spośród których (podobnie jak w przypadku wcześniejszych stadiów zaawansowania choroby) istotną rolę odgrywa nadekspresja receptorów hormonalnych i stan receptora HER2. Ponadto uwzględnia się szybkość postępowania choroby nowotworowej, rodzaj i skuteczność wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego oraz objętość i umiejscowienie zmian i przerzutów nowotworowych. Istotne znaczenie ma również wiek pacjentki oraz to czy przeszła już menopauzę (*Jassem 2011*).

W przypadku pacjentek po menopauzie z guzami ER/PgR+ w pierwszej kolejności należy zastosować leczenie hormonalne, cechujące się dobrym profilem tolerancji i wysoką skutecznością kliniczną, szczególnie u chorych, u których wystąpił nawrót choroby (i z przerzutami wyłącznie w węzłach chłonnych, kościach, tkankach miękkich) pomimo co najmniej 2-letniego leczenia uzupełniającego (*Ekiert 2011*). Efektywne klinicznie jest zastosowanie schematu leczenia sekwencyjnego, składającego się z kilku linii hormonoterapii (*Jassem 2011*). Szczegóły dotyczące tego leczenia przedstawiono na poniższym wykresie.

Założeniem wdrożenia kolejnych linii hormonoterapii (II i III) jest początkowe uzyskanie obiektywnej odpowiedzi (lub długookresowej stabilnej choroby), a następnie wystąpienie progresji choroby. Odpowiedź należy oceniać co 2-3 miesiące w trakcie leczenia. Natomiast jej brak jest wskazaniem do chemioterapii. Ponadto w ramach jednej linii nie zaleca się kojarzenia dwóch lub większej liczby leków hormonalnych. Wyjątkiem jest leczenie pierwszego rzutu pacjentek przed menopauzą, w którym możliwe jest skojarzenie tamoksyfenu z analogami LHRH lub kastracją, z uwagi na relatywnie większą skuteczność kliniczną (*Jassem 2011*).

Pacjentkom po menopauzie w pierwszym rzucie należy podawać tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy – anastrozol lub letrozol (*Jassem 2011*). W II linii leczenia paliatywnego, jeżeli wcześniej podawano tamoksyfen, należy zastosować eksemestan; w pozostałych przypadkach można kontynuować leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (*Ekiert 2011*), albo wprowadzić terapię tamoksyfenem w przypadku braku przeciwwskazań do jego zastosowania (*Jassem 2011*). Leczenie III linii należy prowadzić z zastosowaniem steroidowych inhibitorów aromatazy (eksemestan), inhibitorów receptorów estrogenowych (fulwestrant) lub leków z grupy gestagenów, tj. megestrolu lub medroksyprogesteronu (*Ekiert 2011, Jassem 2011*). Szczegóły dotyczące schematu dawkowania powyższych leków przedstawiono w tabeli (*Tabela 17*).

Ponadto stosowanie inhibitorów aromatazy (steroidowych lub niesteroidowych) jest uzasadnione u pacjentek, u których:

- wystąpił nawrót choroby po około 12 miesiącach od zakończenia leczenia uzupełniającego tamoksyfenem;
- w ramach leczenia uzupełniającego lub paliatywnego nie podawano tamoksyfenu z powodu przeciwwskazań (zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie lub przerost błony śluzowej macicy) lub innych (*Jassem 2011*).

U chorych z guzem bez ekspresji receptorów hormonalnych lub tych, u których występuje masywne zajęcie narządów mięszkowych, przerzuty do OUN, objawy o dużym nasileniu z powodu przerzutów lub zapalenie naczyń chłonnych o podłożu nowotworowym (*lymphangitis carcinomatosa*), leczeniem z wyboru jest chemioterapia. Należy podkreślić, że nie istnieje standard postępowania w wyborze schematu takiego leczenia. Uwzględniając stan kliniczny chorej można rozważyć zastosowanie wielosekwencyjnej monoterapii lub skojarzenie wielu leków. Uzyskanie zadowalającej skuteczności klinicznej i akceptowalnego profilu toksyczności chemioterapii, jest przesłanką do wdrożenia II linii takiego leczenia. Skuteczność chemioterapii należy oceniać co 2-3 cykle (*Ekiert 2011, Jassem 2011*). Natomiast zastosowanie kolejnych linii – jest uzasadnione wyłącznie u pacjentek uzyskujących utrzymującą się odpowiedź obiektywną lub stabilną chorobę, bez istotnych klinicznie działań niepożądanych (*Jassem 2011*). Szczegółowe zestawienie leków i schematów ich podawania w ramach chemioterapii I i II rzutu stosowanych w leczeniu uogólnionego raka piersi przedstawiono w poniższej tabeli.

[Redacted Table Content]

Najlepsze efekty terapeutyczne uzyskuje się w wyniku terapii antracyklinami – dokсорubicyną i epirubicyną (w szczególności u chorych wcześniej nieleczonych) lub lekami z grupy taksanów (paklitaksel, docetaksel), w przypadku których obserwuje się najwyższe odsetki odpowiedzi obiektywnej. Natomiast u chorych z nawrotem choroby, występującym pomimo co najmniej 12-miesięcznej terapii uzupełniającej z udziałem wyżej wspomnianych grup leków, należy rozważyć reterapię (Ekiert 2011).

Stwierdzenie nadekspresji białka lub amplifikacji genu HER2 u chorych z rakiem w stadium uogólnienia jest wskazaniem do skojarzenia chemioterapii lub hormonoterapii z leczeniem anti-HER2 (trastuzumab lub lapatynib). Należy podkreślić, że w przypadku chorych z brakiem nadekspresji receptorów ER/PgR, u których nie występują masywne przerzuty do narządów miękkich, alternatywą jest monoterapia trastuzumabem (Jassem 2011). Szczegóły dotyczące leków stosowanych w praktyce

klinicznej jako skojarzenie z chemo- lub hormonoterapią uogólnionego raka piersi HER2+ przedstawiono w poniższej tabeli.

Skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem lub lapatynibem skutkuje wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji nowotworu. Chorzy otrzymujący trastuzumab odnoszą także korzyść w postaci dłuższego czasu przeżycia całkowitego (*Ekiert 2011*).

Częstym zaburzeniem metabolicznym związanym z przebiegiem uogólnianego raka piersi jest hiperkalcemia, czyli osoczowe stężenie jonów $\text{Ca}^{2+} > 2,75 \text{ mmol/l}$ (*Ekiert 2011*). W terapii paliatywnej raka piersi z przerzutami do układu kostnego w celu leczenia hiperkalcemii podaje się bisfosfoniany w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D. Terapia ta redukuje stopień nasilenia bólu i ogranicza dalszy rozsiew nowotworu do kości, a tym samym przyczynia się do poprawy jakości życia chorych. Podawanie bisfosfonianów jest uzasadnione u chorych z objawami ostrej hiperkalcemii (stężenie $\text{Ca}^{2+} > 3 \text{ mmol/l}$) lub w przypadku obecności przerzutów osteolitycznych. Natomiast głównym przeciwwskazaniem ich stosowania jest niewydolność nerek (stężenie kreatyniny $> 3,0 \text{ mg/dl}$) (*Jassem 2011*). Najczęściej stosowanymi bisfosfonianami są pamidronian, kłodronian i zoledronian, przy czym w celu redukcji ryzyka powikłań kostnych można stosować również denosumab (*Ekiert 2011*, *Jassem 2011*).

W leczeniu paliatywnym uogólnionego raka piersi stosuje się także metody miejscowe w postaci radioterapii i zabiegów chirurgicznych. Miejscowa radioterapia jest postępowaniem z wyboru w przypadku:

- nieoperacyjnych wznów miejscowych i regionalnych;
- nieoperacyjnych przerzutów do OUN;

- bolesnych przerzutów do układu kostnego, w tym przerzutów z wysokim ryzykiem złamania, zlokalizowanych w podporowych jego odcinkach;
- zespołów uciskowych o różnej lokalizacji.

Z kolei metody chirurgiczne polegają głównie na zmniejszeniu stopnia bólu odczuwanego przez chorego i obejmują zabiegi wycięcia owrzodzonych zmian czy pojedynczych ognisk przerzutów do OUN lub płuc, przetoki przewodu pokarmowego lub torakoskopowej pleurodezy w przypadku wysięku do jamy opłucnej (*Jassem 2011*).

1.2.1.8 Obserwacja i rehabilitacja

Prowadzenie regularnej obserwacji chorych po zakończeniu leczenia jest istotne z punktu widzenia wczesnego wykrycia miejscowej lub regionalnej wznowy raka piersi. Ponadto celem obserwacji jest diagnozowanie, w szczególności późnych, działań niepożądanych przyjmowanych leków. Zwraca się również uwagę na rehabilitację chorego ukierunkowaną na poprawę zdrowia psychicznego i dobrostanu społecznego, a także na rehabilitację fizyczną metodami fizjoterapii na różnych etapach leczenia. Celem tej ostatniej powinno być zmniejszenie ryzyka wystąpienia wtórnych obrzęków limfatycznych kończyn po stronie operowanej (lub w przypadku ich wystąpienia – stosowanie terapii zachowawczej), przywrócenie sprawności w okolicy pasa barkowego u pacjentek po przebytej operacji chirurgicznej czy prewencja z terapią zachowawczą wad postawy związanych z mastektomią (*Jassem 2011*).

1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Ewerolimus zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Afinitor® (*ChPL Afinitor 2012*) wskazany jest w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

[Redacted text block consisting of multiple lines of black bars]

1.4 Liczebność populacji docelowej

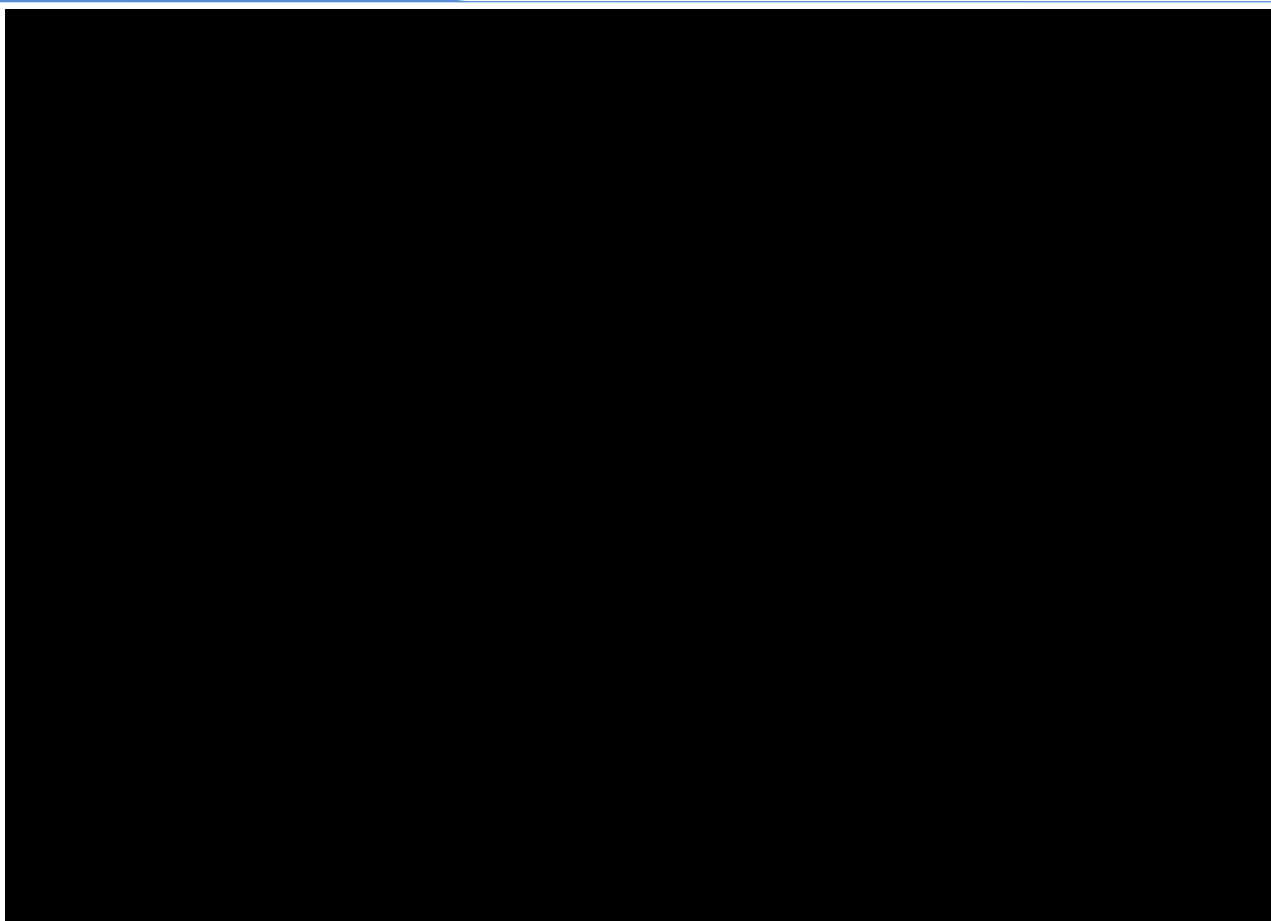
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



1.5 Obecna praktyka kliniczna

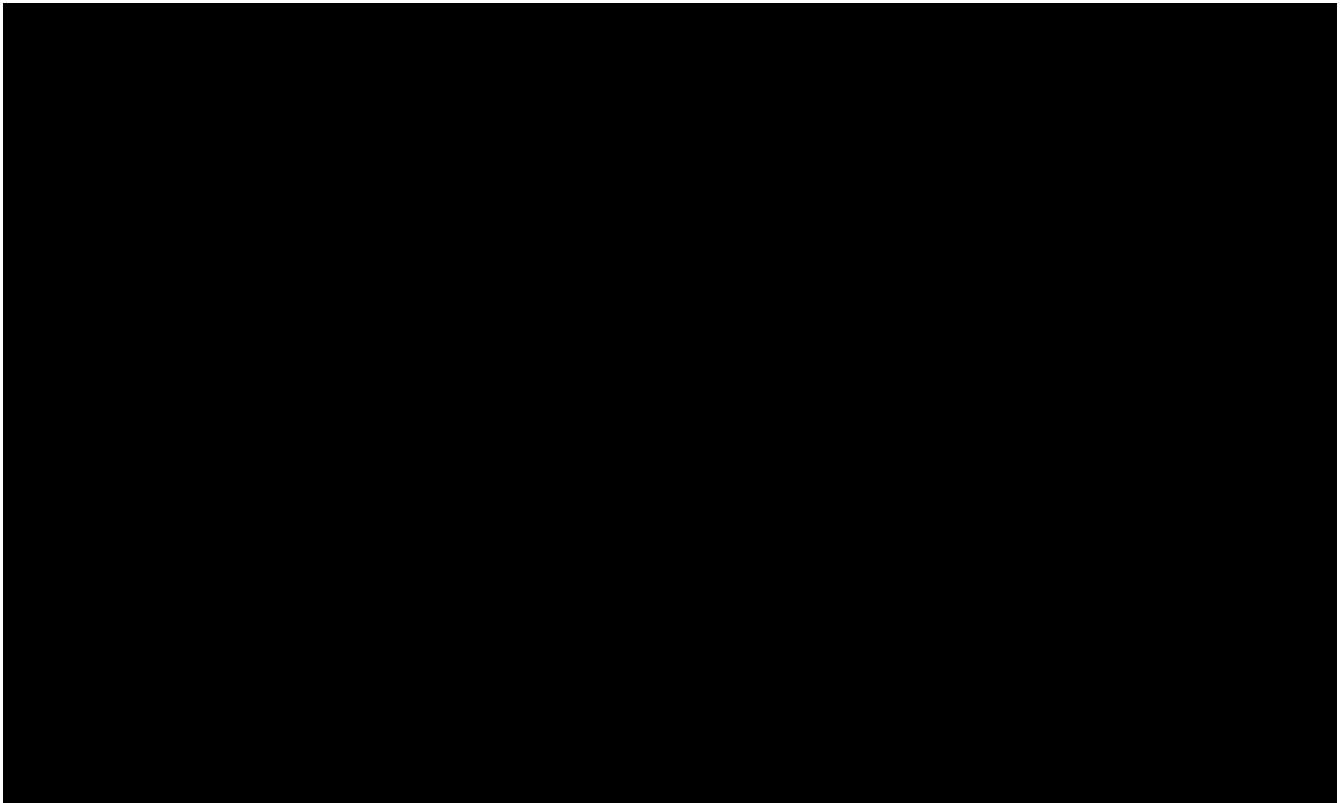
Polska Unia Onkologii

Zgodnie z opinią ekspertów Polskiej Unii Onkologii w przypadkach raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PgR), ale bez nadekspresji lub amplifikacji genu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2/neu), a także w razie wznowy miejscowej lub choroby przerzutowej, po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia zastosować można zarówno hormono-, jak i chemioterapię.

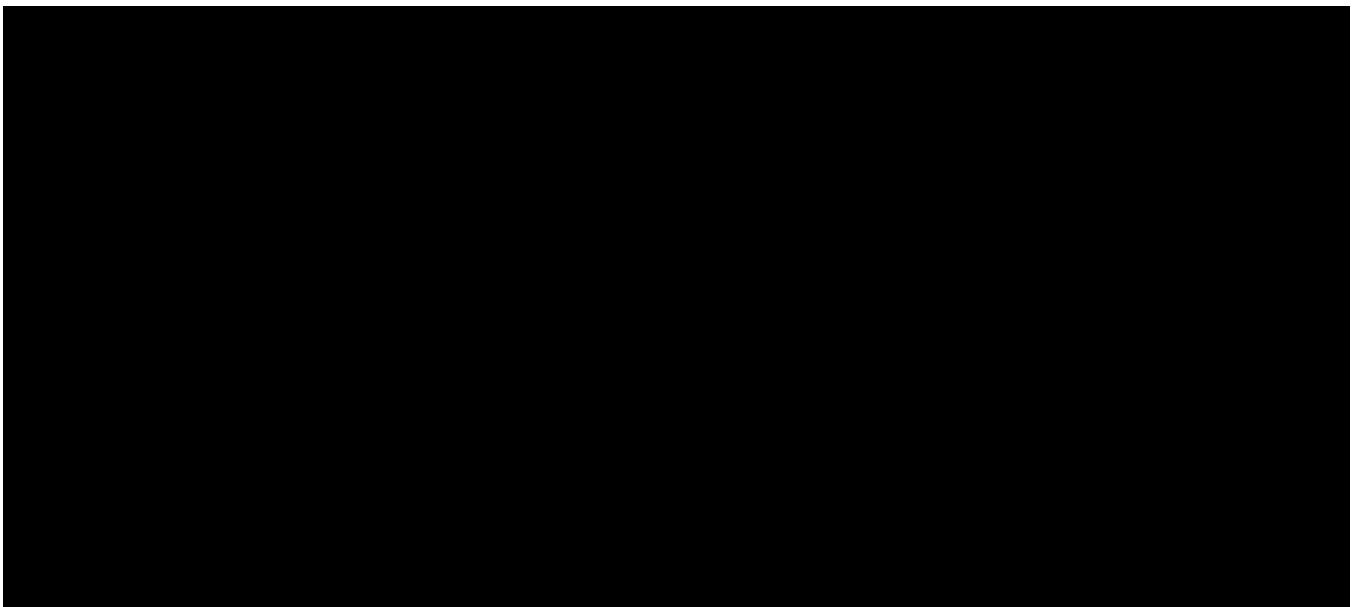
Zaawansowana choroba obejmuje zarówno stan rozsiewu (IV stadium zaawansowania klinicznego), jak i znaczny stopień zaawansowania miejscowego, uniemożliwiający leczenie chirurgiczne (stadium IIIB-IIIC).

Leczenie choroby w stanie rozsiewu (IV stadium zaawansowania klinicznego) uzależnione jest od wielu czynników, w tym od ekspresji receptorów hormonalnych (ER/PgR) i HER-2/neu oraz od stopnia zajęcia narządów miękkich. W grupie pacjentek z **zaawansowanym procesem nowotworowym** leczenie ma charakter paliatywny, ukierunkowany głównie na wydłużenie życia oraz poprawę jego jakości. Zawsze u takich chorych w pierwszej kolejności rozważyć należy hormonoterapię (HTH) jako metodę lepiej tolerowaną od chemioterapii (CTH), zwłaszcza w przypadku pacjentek z ekspresją receptorów steroidowych oraz długim czasem jaki upłynął od pierwotnego leczenia. W przypadku przerzutów do tkanek miękkich oraz kości HTH jest metodą z wyboru (*Jassem 2011*). Brak ekspresji ER/PgR, szybka progresja choroby i obecność objawowych przerzutów zlokalizowanych w narządach miękkich jest wskazaniem do zastosowania chemioterapii (CTH). Odpowiedź na stosowane leczenie należy często kontrolować – w przypadku HTH co 2-3 miesiące, natomiast w przypadku CTH co 2-3 cykle (*Jassem 2011*).

Postępowanie z chorymi na uogólnionego raka piersi podsumowuje poniższy wykres, na czerwono zaznaczono zalecane postępowanie w populacji docelowej w niniejszym raporcie.



Zasadę prowadzenia hormonoterapii u chorych z zaawansowaną miejscowo lub przerzutową chorobą nowotworową, wrażliwą na leczenie hormonalne zaprezentowano na poniższym wykresie.



Stosowanie kolejnych schematów hormonoterapii uzasadnione jest w przypadkach guzów, które wykazywały początkowo odpowiedź na takie leczenie. Brak odpowiedzi na HTH jest wskazaniem do zastosowania chemioterapii.

Precyzyjny wybór sposobu hormonoterapii uzależniony jest od wieku chorej. Pacjentki w wieku przed menopauzą leczone są w pierwszej linii przy pomocy tamoksyfenu w skojarzeniu z kastracją lub ana-

logami GnRH. Z kolei po menopauzie jako terapię hormonalną pierwszej linii stosuje się tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy, natomiast w drugiej linii zastosowanie znajdują zarówno niesteroidowe, jak i steroidowe inhibitory aromatazy, dopuszcza się również leczenie tamoksyfenem u chorych po niepowodzeniu terapii niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (w przypadku braku przeciwwskazań do takiego leczenia).

Wskazywane w wytycznych PUO leki o działaniu hormonalnym, wraz z zalecanymi dziennymi dawkami zestawiono w tabeli poniżej (wg *Jassem 2011*).

Tamoksyfen	20 mg codziennie doustnie
Anastrazol	1 mg codziennie doustnie
Letrozol	2,5 mg codziennie doustnie
Eksemestan	25 mg codziennie doustnie
Goserelina	3,6 mg co 28 dni podskórnie
Leuprorelina	11,25 mg co 3 miesiące podskórnie lub domięśniowo
Fulwestrant	250 mg co 28 dni domięśniowo
Octan megestrolu	160 mg codziennie doustnie
Octan medroksyprogesteronu	500-1000 mg codziennie doustnie

W przypadkach zaawansowanego zajęcia narządów mięszowych, braku ekspresji ER/PgR oraz przy niepowodzeniu hormonoterapii zastosować można systemową chemioterapię. Stosowane schematy są bardzo zróżnicowane, stanowią kombinacje doksorubicyny, docetakselu, epidrubicyny, fluorouracylu, metotreksatu, paklitakselu, winorelbiny, karboplatyny oraz gemcytabiny. W leczeniu wspomagającym wykorzystywane są również czynniki pobudzające kolonie granulocytów (*Jassem 2011*). Szczegółowe zestawienia poszczególnych schematów chemioterapii zostały opisane szerzej w rozdziale dotyczącym leczenia raka piersi (*Tabela 14*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.6 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny ewerolimusu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



1.7 Opis technologii opcjonalnych i ich status refundacyjny

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1.8 Opis ocenianej interwencji – Afinitor®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o projekt charakterystyki produktu leczniczego z dnia 7 sierpnia 2012 roku (*ChPL Afinitor 2012*).

1.8.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/09/538/001, EU/1/09/538/002, EU/1/09/538/003, EU/1/09/538/007.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 03 sierpnia 2009 roku.

1.8.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych.

1.8.3 Kod ATC

L01XE10.

1.8.4 Dostępne preparaty

Afinitor, 5 mg, tabletki.

Afinitor, 10 mg, tabletki.

1.8.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania. Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (z ang. *mammalian target of rapamycin*). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Substrat mTORC1, S6K1, fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibi-

toem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

1.8.6 Wskazania

Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych. Produkt leczniczy Afinitor® jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy

Nowotwory neuroendokryne trzustki. Afinitor® jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Rak nerkowokomórkowy. Afinitor® jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).

1.8.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Afinitor powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności. W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane. W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zajść konieczność zmiany dawkowania. Możliwe jest zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania (np. na okres jednego tygodnia) produktu leczniczego Afinitor®, a następnie rozpoczęcie podawania produktu leczniczego Afinitor® od dawki 5 mg. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, sugerowana dawka to 5 mg na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Afinitor® u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek. Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh), dawkę należy zmniejszyć do 5 mg na dobę. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania ewerolimusu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh). W związku z tym, nie zaleca się stosowania ewerolimusu w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Afinitor® powinien być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez. Afinitor® w postaci tabletek należy połykać w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać.

1.8.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

1.8.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieinfekcyjne zapalenie płuc. Nieinfekcyjne zapalenie płuc jest efektem klasowym pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego Afinitor®. Przypadki wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc) opisano u 12% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Afinitor®.

Niektóre przypadki były niekiedy ciężkie, a w rzadkich przypadkach, choroba prowadziła do śmierci. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów z niespecyficznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi ze strony układu oddechowego, takimi jak niedotlenienie, wysięk do opłucnej, kaszel lub duszność oraz u pacjentów, u których wykluczono, za pomocą odpowiednich metod diagnostycznych, zakaźne, nowotworowe lub niemedyczne przyczyny występujących objawów. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania nowych lub pogorszeniu istniejących objawów ze strony układu oddechowego.

Jeżeli u pacjentów wystąpią zmiany w obrazie radiologicznym sugerujące nieinfekcyjne zapalenie płuc, a jednocześnie występują nieliczne objawy kliniczne lub objawy nie występują, podawanie produktu leczniczego Afinitor® można kontynuować bez konieczności zmiany dawkowania. W przypadku wystąpienia objawów o umiarkowanym nasileniu należy rozważyć przerwanie leczenia do czasu ustąpienia objawów. Wskazane może być podawanie kortykosteroidów. Można ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Afinitor® w dawce 5 mg na dobę.

W przypadku wystąpienia ciężkich objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Afinitor®, a do czasu ustąpienia objawów może być wskazane podawanie kortykosteroidów. Podawanie produktu leczniczego Afinitor® w dawce 5 mg na dobę można ponownie rozpocząć w zależności od stanu danego pacjenta.

Zakażenia. Afinitor® ma właściwości immunosupresyjne i może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub pierwotniakowe, w tym zakażenia patogenami oportunistycznymi. U pacjentów przyjmujących Afinitor® występowały zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe, w tym zapalenie płuc, inne zakażenia bakteryjne, inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza lub kandydoza i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg (np. wystąpienie niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do śmierci.

Lekarze i pacjenci powinni być świadomi zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia w trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor®. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor® należy całkowicie wyleczyć wszystkie istniejące zakażenia. Podczas podawania produktu leczniczego Afinitor®, należy uważnie obserwować, czy nie pojawiają się podmiotowe i przedmiotowe objawy zakażenia: jeśli rozpoznano zakażenie, należy natychmiast rozpocząć właściwe leczenie i rozważyć przerwanie lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Afinitor®.

Jeżeli rozwinie się inwazyjne zakażenie grzybicze, należy natychmiast przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Afinitor®, a pacjentowi podać odpowiednie leki przeciwgrzybicze.

Reakcje nadwrażliwości. U pacjentów stosujących ewerolimus obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące m. in. anafilaksję, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddychania lub bez tych zaburzeń).

Owrzodzenie jamy ustnej. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor® obserwowano owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. W takich

przypadkach zalecane jest leczenie miejscowe, należy jednak unikać stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol lub wodę utlenioną, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Nie należy stosować leków przeciwgrzybiczych, jeżeli nie zdiagnozowano zakażenia grzybiczego.

Przypadki niewydolności nerek. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor® obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), niektóre ze skutkiem śmiertelnym. Należy kontrolować czynność nerek szczególnie u pacjentów, u których występują inne czynniki ryzyka, które dodatkowo mogą zaburzać czynność nerek.

Badania laboratoryjne

Czynność nerek. W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, najczęściej niewielkie, i białkomocz. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor® oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować czynność nerek, w tym stężenie azotu moczowego we krwi (BUN), stężenie białka w moczu i stężenie kreatyniny w surowicy.

Stężenie glukozy i lipidów we krwi. W badaniach klinicznych obserwowano przypadki hiperglikemii, hiperlipidemii i hipertriglicydemii. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor® oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować stężenie glukozy w surowicy na czczo. Jeśli jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli glikemii przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor®.

Parametry hematologiczne. W badaniach klinicznych zgłaszano zmniejszone stężenia hemoglobiny i liczby limfocytów, neutrofilii i płytek krwi. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor® oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować wyniki morfologii krwi.

Rakowiaki. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów z rakowiakami, Afinitor® w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem (Sandostatyn LAR®) porównywano z placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. W badaniu nie uzyskano pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności (PFS, z ang. *progression free survival*), a pośrednia analiza (OS, ang. *overall survival*) wykazała liczbową przewagę na korzyść grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. Z tego względu, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Afinitor u pacjentów z rakowiakami nie zostały ustalone.

Interakcje. Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) wielolekowej pompy glikoproteiny P (PgP) z produktem leczniczym Afinitor. Jeśli nie można uniknąć jedno-

czesnego podawania **umiarkowanych** inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, należy rozważyć dostosowanie dawki produktu leczniczego Afinitor w oparciu o przewidywane AUC.

Jednoczesne podawanie z **silnymi** inhibitorami CYP3A4 skutkuje dramatycznym wzrostem stężenia ewerolimusu w osoczu. Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na dostosowanie dawkowania w takiej sytuacji. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Afinitor® i **silnych** inhibitorów nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Afinitor® w skojarzeniu z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji. Jeśli produkt leczniczy Afinitor® jest podawany z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pimozydem, terfenadyną, astemizolem, cisaprydem, chinidyną lub pochodnymi alkaloidów sporyszu), pacjenta należy monitorować w kierunku działań niepożądanych opisanych w drukach informacyjnych doustnych substratów CYP3A4.

Zaburzenia czynności wątroby. Produkt leczniczy Afinitor® nie powinien być podawany pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh).

Szczepienia. Należy unikać podawania żywych szczepionek w trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor.

Laktoza. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Komplikacje związane z gojeniem się ran. Utrudnione gojenie się ran to efekt klasowy pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego Afinitor®. Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego Afinitor w okresie okołoperacyjnym.

1.8.10 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Ewerolimus nie znajduje się w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, jest jednak refundowany ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programu leczenia raka nerki (podobnie jak sorafenib i sunitynib) oraz w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej w pozostałych wskazaniach (NFZ 13/2012, NFZ 27/2012, NFZ 28/2012).

Realizacja świadczenia w ramach programu chemioterapii niestandardowej uzależniona jest od pozytywnego zaopiniowania przez konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej wniosku skierowanego do dyrektora oddziału wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia, a złożonego przez świadczeniodawcę (NFZ 28/2012).



1.9 [redacted]

[redacted]

1.9.1 [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.9.2 [redacted]

[redacted]

1.9.3 [redacted]

[redacted]

1.9.4 [redacted]

[redacted]

1.9.5 [redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

1.9.6

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.9.7

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.9.8

[Redacted text block]

1.9.9

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.9.10

[Redacted text block]

1.10

[Redacted text block]

1.10.1

[Redacted text block]

1.10.2

[Redacted text block]

1.10.3

[Redacted text block]

1.10.4

[Redacted text block]

1.10.5

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.10.6 [redacted]

[redacted]

1.10.7 [redacted]

[redacted]

1.10.8 [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

1.10.9 [redacted]

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]

1.10.10 [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

1.11 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny ewerolimusu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.12 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania ewerolimusu w leczeniu zaawansowanego raka piersi

[Redacted text block containing clinical guidelines for everolimus use in advanced breast cancer treatment]

1.13 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania preparatu Afinitor® w leczeniu raka piersi

[Redacted text block]

- 1 [Redacted list item]
- 2 [Redacted list item]
- 3 [Redacted list item]
- 4 [Redacted list item]
- 5 [Redacted list item]
- 6 [Redacted list item]
- 7 [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.14 Zakres analiz

1.14.1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.14.2 [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.14.3 [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

Analiza kliniczna

Rozdział

II

2.1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

2.2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), a także Rozporządzeniu 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 (MZ 02/04/2012) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

2.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby [REDACTED] w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza [REDACTED] do uzyskania konsensusu.

2.2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Przed opracowaniem strategii wyszukiwania wykonano szybki przegląd celem identyfikacji badań bezpośrednio porównujących (*head-to-head*) ewerolimus z dostępnymi komparatorami. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	[redacted]
2	[redacted]
3	[redacted]
4	[redacted]
5	[redacted]
6	[redacted]
7	[redacted]
8	[redacted]
9	[redacted]
10	[redacted]
11	[redacted]
12	[redacted]
13	[redacted]
14	[redacted]
15	[redacted]
16	[redacted]
17	[redacted]
18	[redacted]
19	[redacted]
20	[redacted]

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*
1	[redacted]
2	[redacted]
3	[redacted]
4	[redacted]
5	[redacted]
6	[redacted]
7	[redacted]
8	[redacted]
9	[redacted]
10	[redacted]

Nr	Kwerendy*
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane (Clinical Trials).

Nr	Kwerendy
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

2.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICO:

Populacja (P, z ang. population) – [REDACTED]

[Redacted text block]

Interwencja (I, z ang. *intervention*) – [Redacted text block]

Komparatory (C, z ang. *comparison*) – [Redacted text block]

Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*) – [Redacted text block]

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

[Redacted text block]

Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

2.2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- *Cochrane Library*,
 - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
 - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*,
 - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*,
 - *Health Technology Assessment (HTA) Database*,
 - *Ongoing Reviews Database*;
- *Embase*;
- *MEDLINE przez Pubmed*.

2.2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących badania wtórne.

Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]

Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]
10	[REDACTED]
11	[REDACTED]
12	[REDACTED]
13	[REDACTED]
14	[REDACTED]
15	[REDACTED]
16	[REDACTED]
17	[REDACTED]
18	[REDACTED]
19	[REDACTED]
20	[REDACTED]
21	[REDACTED]
22	[REDACTED]
23	[REDACTED]
24	[REDACTED]
25	[REDACTED]
26	[REDACTED]
27	[REDACTED]
28	[REDACTED]
29	[REDACTED]
30	[REDACTED]
31	[REDACTED]
32	[REDACTED]
33	[REDACTED]
34	[REDACTED]
35	[REDACTED]
36	[REDACTED]
37	[REDACTED]
38	[REDACTED]
39	[REDACTED]
40	[REDACTED]
41	[REDACTED]
42	[REDACTED]
43	[REDACTED]
44	[REDACTED]
45	[REDACTED]
46	[REDACTED]
47	[REDACTED]
48	[REDACTED]
49	[REDACTED]
50	[REDACTED]
51	[REDACTED]
52	[REDACTED]
53	[REDACTED]
54	[REDACTED]
55	[REDACTED]
56	[REDACTED]
57	[REDACTED]
58	[REDACTED]
59	[REDACTED]
60	[REDACTED]
61	[REDACTED]
62	[REDACTED]
63	[REDACTED]
64	[REDACTED]
65	[REDACTED]
66	[REDACTED]
67	[REDACTED]
68	[REDACTED]
69	[REDACTED]
70	[REDACTED]
71	[REDACTED]
72	[REDACTED]
73	[REDACTED]
74	[REDACTED]
75	[REDACTED]
76	[REDACTED]
77	[REDACTED]
78	[REDACTED]
79	[REDACTED]
80	[REDACTED]
81	[REDACTED]
82	[REDACTED]
83	[REDACTED]
84	[REDACTED]
85	[REDACTED]
86	[REDACTED]
87	[REDACTED]
88	[REDACTED]
89	[REDACTED]
90	[REDACTED]
91	[REDACTED]
92	[REDACTED]
93	[REDACTED]
94	[REDACTED]
95	[REDACTED]
96	[REDACTED]
97	[REDACTED]
98	[REDACTED]
99	[REDACTED]
100	[REDACTED]

Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane (Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments) i CRD.

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]

[REDACTED]

2.2.1.6 Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ewerolimusu, pod warunkiem że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

2.2.1.7 Aktualizacja wyszukiwania

Celem aktualizacji wyszukiwania po zakończeniu opisu głównej części raportu za pomocą przedstawionych powyżej kwerend wykonano ponowne wyszukiwanie w bazach informacji medycznych poszukując nowych publikacji (pierwotnych i wtórnych), które mogły pojawić się w okresie od przeprowadzenia poprzedniego wyszukiwania. [REDACTED]

[REDACTED]

2.2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketinowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy () za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

2.2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (AOTM 2010).

2.2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (oceny badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Dodatkowo przyczyny heterogeniczności oceniano wizualnie na wykresach L'Abbé'go przedstawiających zależności prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie eksperymentalnej w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku stwierdzenia znacząco różnego prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie kontrolnej oceniano, czy wartość ryzyka względnego jest stała. Systematyczny błąd publikacji oceniano na wykresach kominowych (gdy analizowano więcej niż 3 badania) oraz testem Ken-

dall'a. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software* v. 2.7.8 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).





2.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

[Redacted text block]

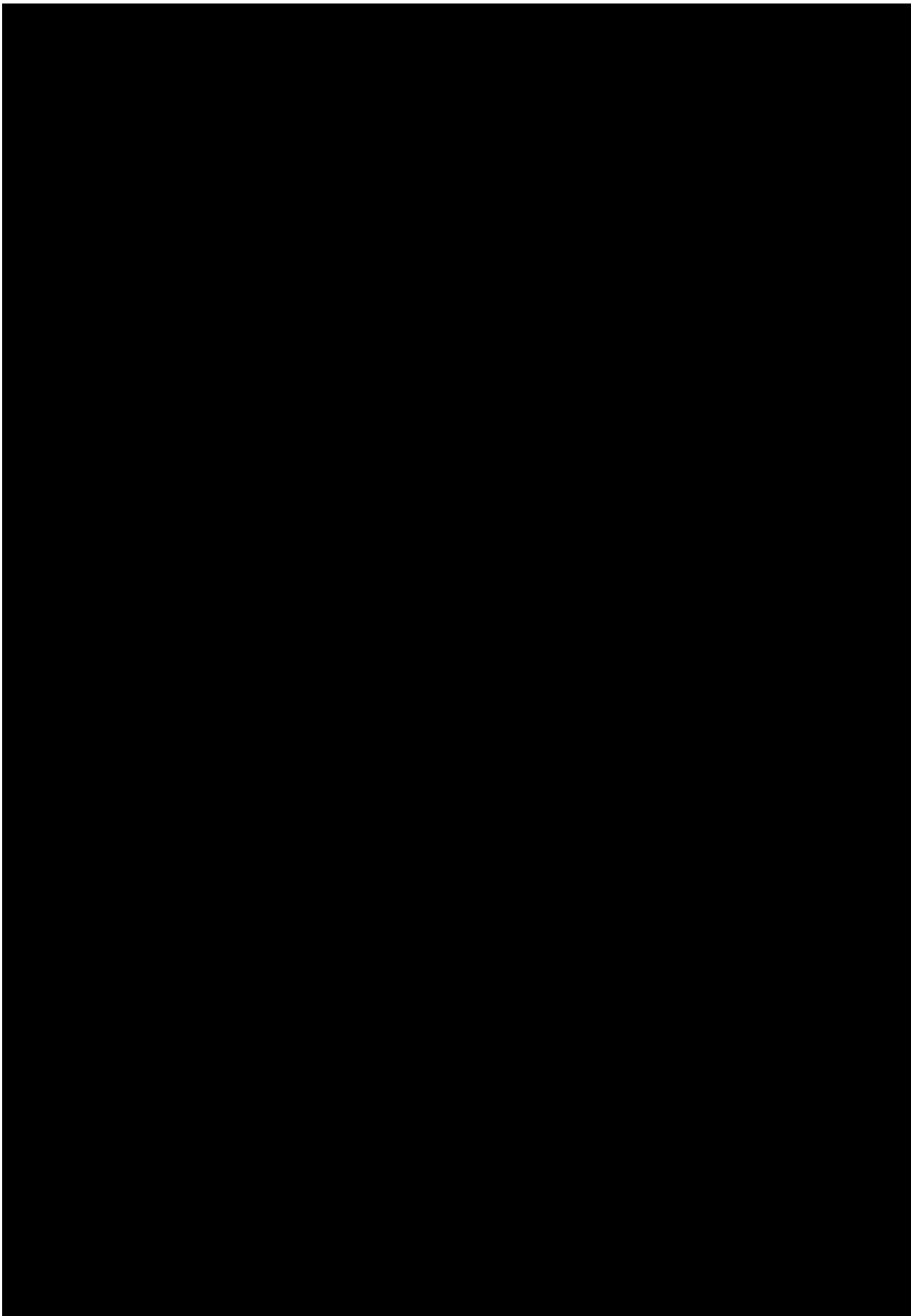
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]





2.5 Ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem vs eksemestan

2.5.1 Opis metodyki włączonych badań

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

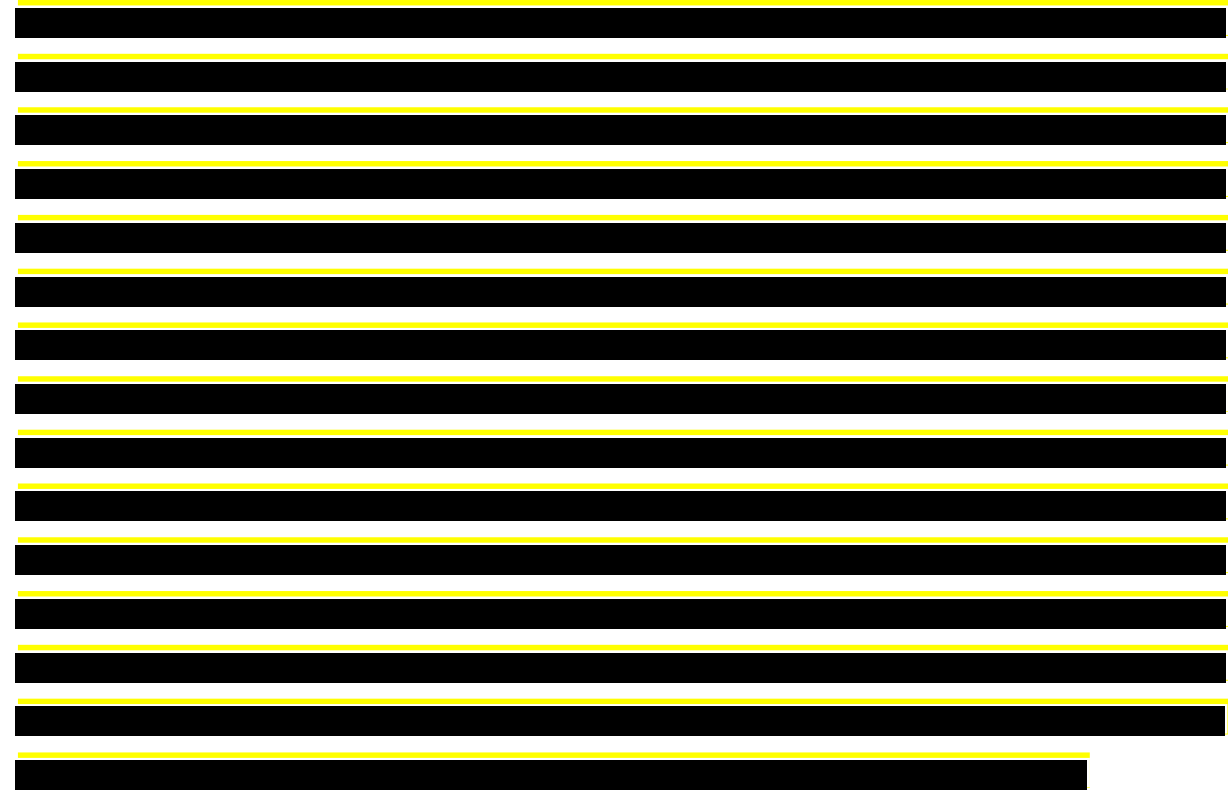
[Redacted text block]

[Redacted text block]

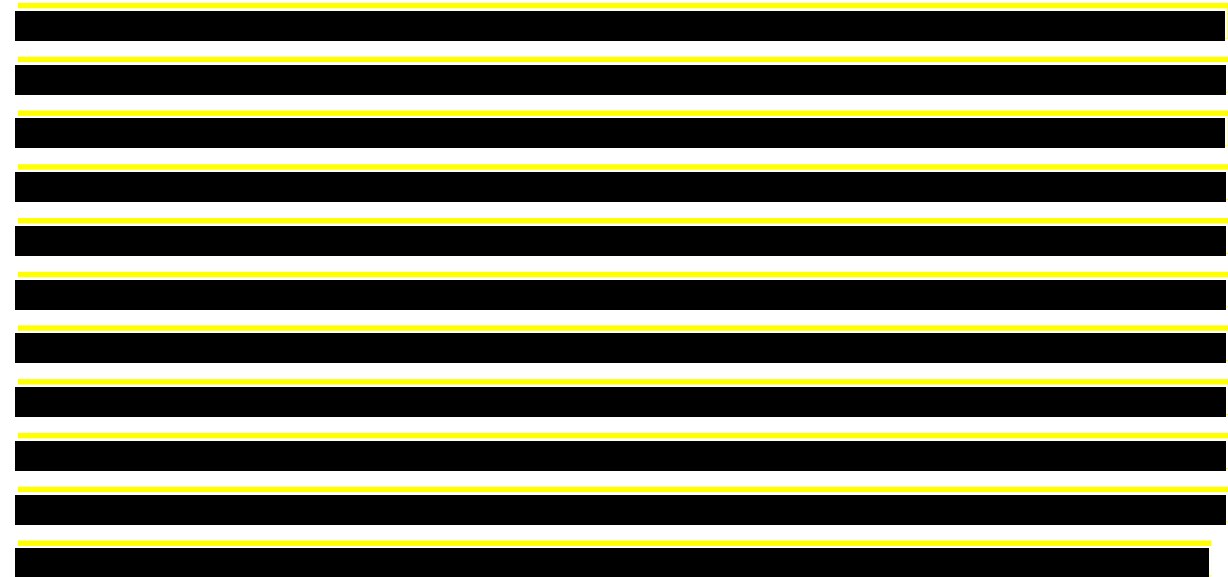
[Redacted text block]



The table header is redacted with black bars. It appears to have several columns and rows, with yellow borders around the redacted areas.



This section contains multiple lines of redacted text, each line enclosed in a yellow border. The text is completely obscured by black bars.



This section contains multiple lines of redacted text, each line enclosed in a yellow border. The text is completely obscured by black bars.

Multiple paragraphs of redacted text are present above the table.

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

2.5.2 Charakterystyka włączonej populacji

2.5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

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

[Redacted text block]

2.5.2.2 Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

The table is heavily redacted with black bars. It appears to have a header section at the top, followed by a main body with multiple columns. A central vertical column is visible, and there are several rows of data. The redactions are uniform in style, with yellow borders around the black bars.

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.4 Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) było głównym punktem końcowym i zostało zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, a w przypadku braku zdarzenia, do daty ostatniego oszacowania.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

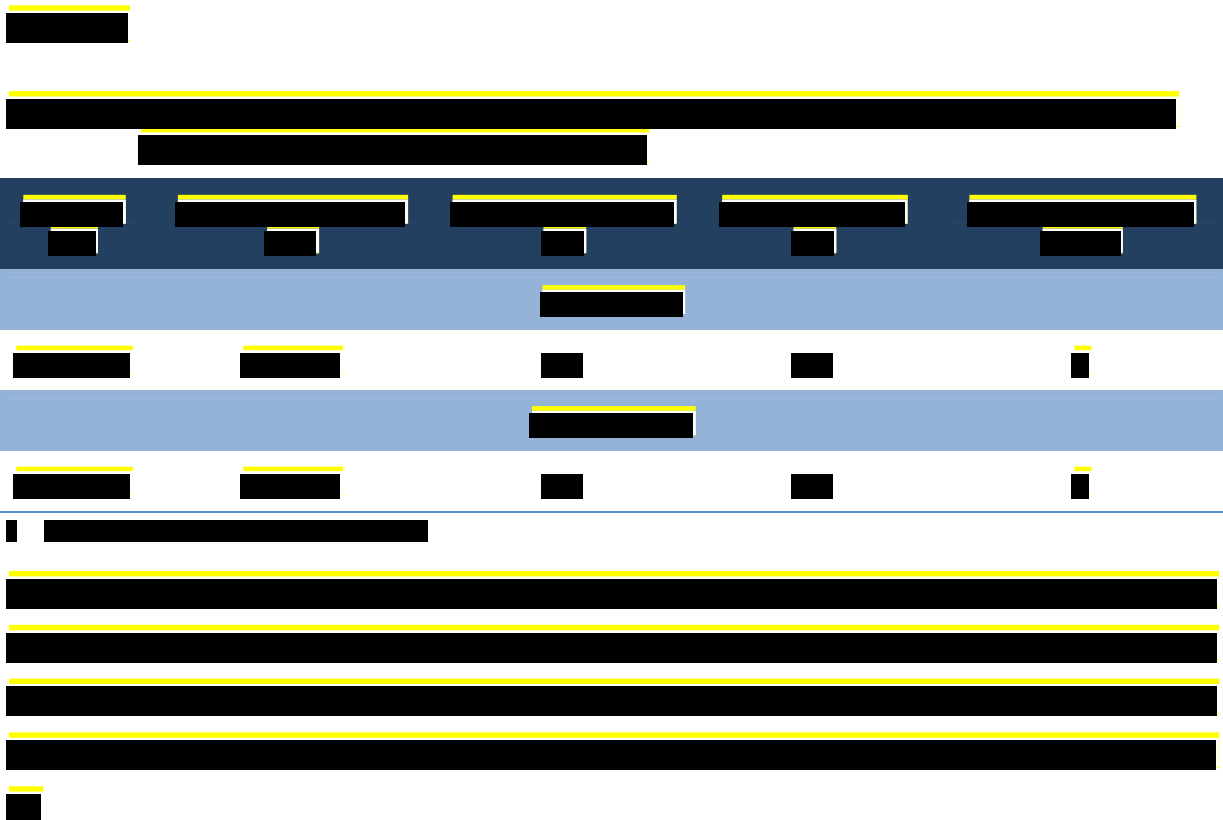
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

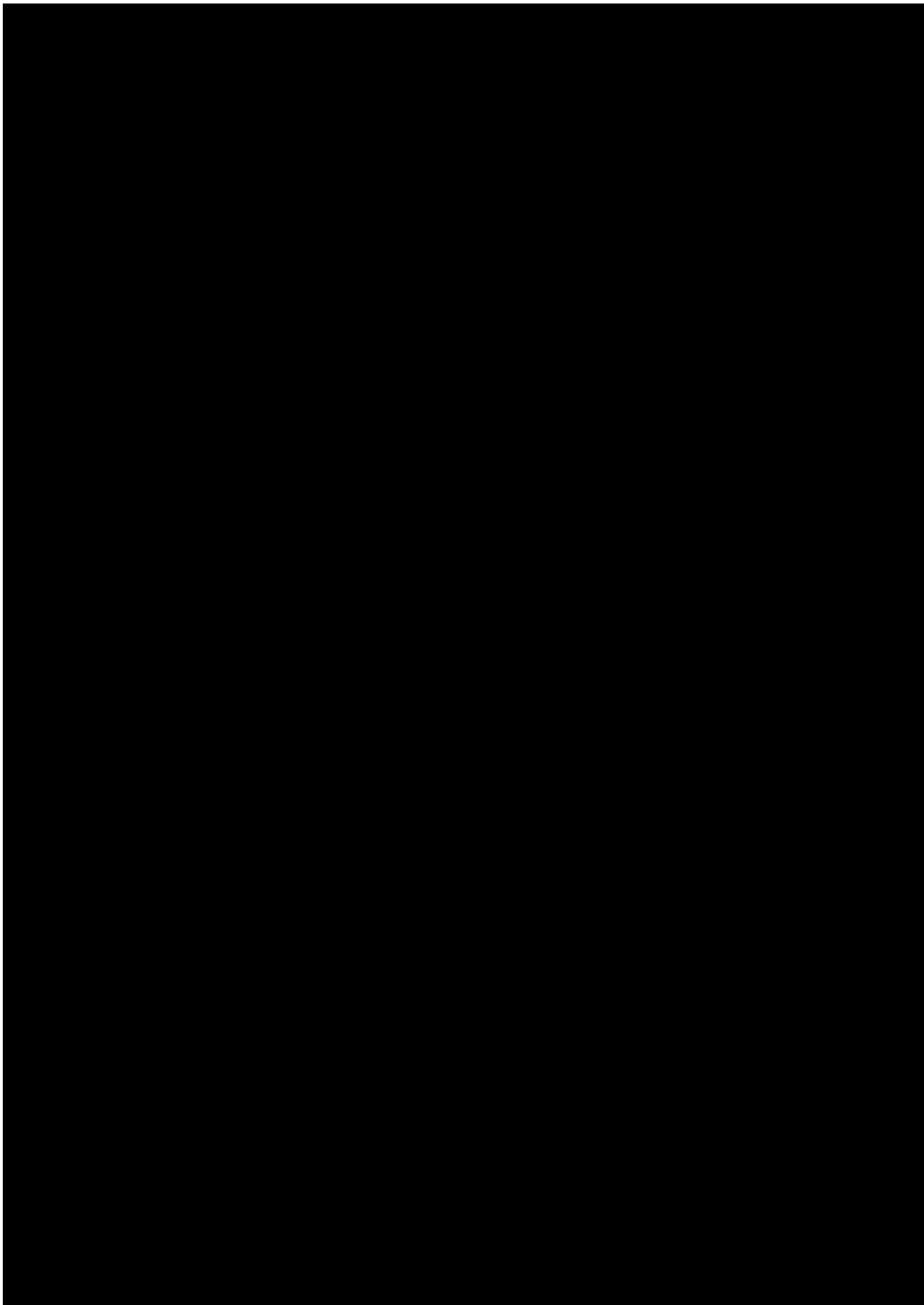
2.5.4.1.1 Dwunastomiesięczne przeżycie wolne od progresji choroby

Ocenę skumulowanego dwunastomiesięcznego prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji choroby zaprezentowano w [Redacted text]

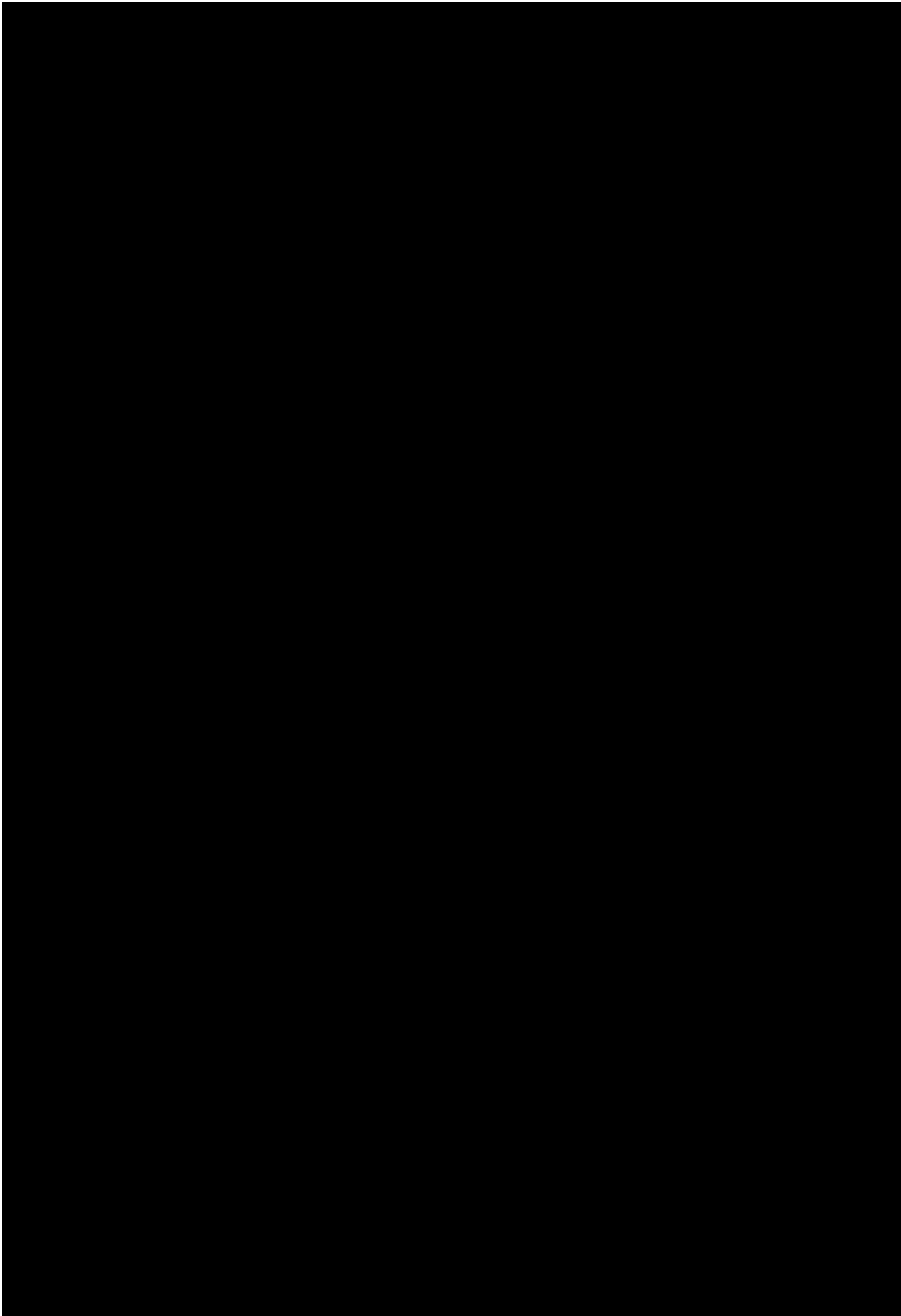


2.5.4.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach (na podstawie wyjściowych charakterystyk)

The table content is redacted with black bars. There are four rows of redaction, each preceded by a thin yellow horizontal line. The first row is the longest, followed by three shorter rows, with the last row being the shortest.



[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]



[Redacted text block]

2.5.4.1.3 Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach (na podstawie intensywności dawki)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) definiowano jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku gdy nie wiadomo było, czy dany pacjent zmarł, przeżycie było cenzorowane w momencie ostatniego kontaktu. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.4.3 Ocena odpowiedzi na leczenie

2.5.4.3.1 Odpowiedź całkowita (CR)

Całkowita odpowiedź (CR, z ang. *Complete Response*) definiowana jest według kryteriów RECIST jako ustąpienie wszystkich zmian docelowych. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted]							
------------	--	--	--	--	--	--	--

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

2.5.4.3.2 Odpowiedź częściowa (PR)

Odpowiedź częściowa (PR, z ang. *Partial Response*) definiowana jest według kryteriów RECIST jako zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy wymiarów wszystkich zmian docelowych.

2.5.4.3.3 Choroba stabilna (StD)

Odpowiedź nie spełniająca kryteriów CR i PR oraz progresji choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*) nazywana jest chorobą stabilną (StD, z ang. *Stable Disease*), według kryteriów

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

2.5.4.3.5 Odpowiedź nieznana lub zbyt krótki czas do oceny

Autorzy badania przedstawili także dane dotyczące odsetków chorych, u których odpowiedź na leczenie nie była znana lub u których okres obserwacji był zbyt krótki do wykonania oceny. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.4.3.6 Odpowiedź obiektywna (ORR)

Częstość odpowiedzi obiektywnej (ORR, z ang. *Overall Response Rate*) definiowana jest jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią (CR) lub częściową odpowiedzią (PR) stanowiąca najlepszą odpowiedź na leczenie ($ORR = CR + PR$) według kryteriów RECIST. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

2.5.4.3.7 Odpowiedź klinicznie istotna (CBR)

Wyniki dotyczące odpowiedzi klinicznie istotnej (CBR, z ang. *Clinical Benefit Rate*), czyli odsetek chorych z najlepszą odpowiedzią CR, PR lub StD trwającą ≥ 24 tygodnie, wg kryteriów RECIST [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

A large table with multiple rows and columns, where the content is almost entirely redacted with black bars. Only a few small fragments of text are visible within the cells.

A large table with multiple rows and columns, where the content is almost entirely redacted with black bars. Only a few small fragments of text are visible within the cells.

2.5.4.3.8 Ocena odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych wyróżnionych na podstawie wieku

[Redacted] oceny odpowiedzi na leczenie, [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

A large table with multiple rows and columns, where the content is almost entirely redacted with black bars. Only a few small fragments of text are visible within the cells.

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.4.5 Jakość życia

[REDACTED]

[REDACTED] Jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL, z ang. *Health Related Quality Of Life*) oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, który składa się z 30 elementów połączonych w 15 podskal, w tym ogólny stan zdrowia (GHS, z ang. *Global Health Status*), gdzie wyższe wyniki (zakres 0 do 100) wskazują lepszy HRQoL. Ocena wykonywana była na początku badania i potem co 6 tygodni aż do wystąpienia progresji. Analiza obejmowała określony protokołem czas do definitywnego pogorszenia (TTD, z ang. *time to definitive deterioration*), zdefiniowany jako $\geq 5\%$ zmniejszenie wyniku QLQ-C30 w stosunku do wartości początkowych, bez późniejszego wzrostu powyżej tego progu. Dodatkowo wykonano analizę wrażliwości, w której TTD zdefiniowano jako czas do wystąpienia minimalnie istotnej różnicy (10 punktów) (MID, z ang. *Minimally Important Difference*) zmniejszenia wyniku QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowych. Różnice pomiędzy grupami porównywano za pomocą testu logrank uwzględniającego czynniki stratyfikacji i modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniającego czynniki stratyfikacji (przerzuty trzewne i wcześniejsza wrażliwość na hormonoterapię), wiek, płeć, rasę, wyjściowy wynik, status sprawności wg ECOG, czynniki prognostyczne i historię leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

2.5.5 Bezpieczeństwo

[Redacted text]

2.5.5.1 Poważne działania niepożądane (z ang. *Serious Adverse Events*)

[Redacted text] poważnych działań
niepożądanych [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

2.5.5.2 Poważne działania niepożądane związane z leczeniem

[Redacted text] poważne działania niepożądane związane z leczeniem, [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

2.5.5.3 Przedwczesne zakończenie leczenia

[Redacted text] chorych kończących przedwcześnie leczenie, a także przerywających terapię jednym z leków – ewerolimusem lub eksemestanem z powodu działań niepożądanych lub wycofania zgody. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.5.4 Zgony związane z działaniami niepożądanymi

[Redacted text] zgonów związanych z działaniami niepożądanymi. [Redacted text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

2.5.5.5 *Poszczególne działania niepożądane*

[redacted] działań niepożądanych, podzielonych ze względu stopień nasilenia. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

		Przebieg choroby						Skorzystanie z leczenia		
Lp.	Nazwisko i imię	Leczenie przedoperacyjne		Leczenie operacyjne				Leczenie hormonalne		Leczenie celowane
		Termin rozpoczęcia	Termin zakończenia	Termin rozpoczęcia	Termin zakończenia	Termin rozpoczęcia	Termin zakończenia	Termin rozpoczęcia	Termin zakończenia	
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.5.5.1 Poszczególne działania niepożądane - [Redacted]

[Redacted text block]

The image displays a large table with redacted content. The table has a dark blue header section and a light blue body section. The redacted content is represented by black boxes of various sizes. The table is organized into several columns and rows, with some rows highlighted in light blue. The overall layout is clean and professional, typical of a medical or scientific presentation.

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

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.5.5.2 [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of 10 horizontal black bars]

2.6 Porównanie pośrednie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

2.6.1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

2.6.2

[Redacted text]

[Redacted text]

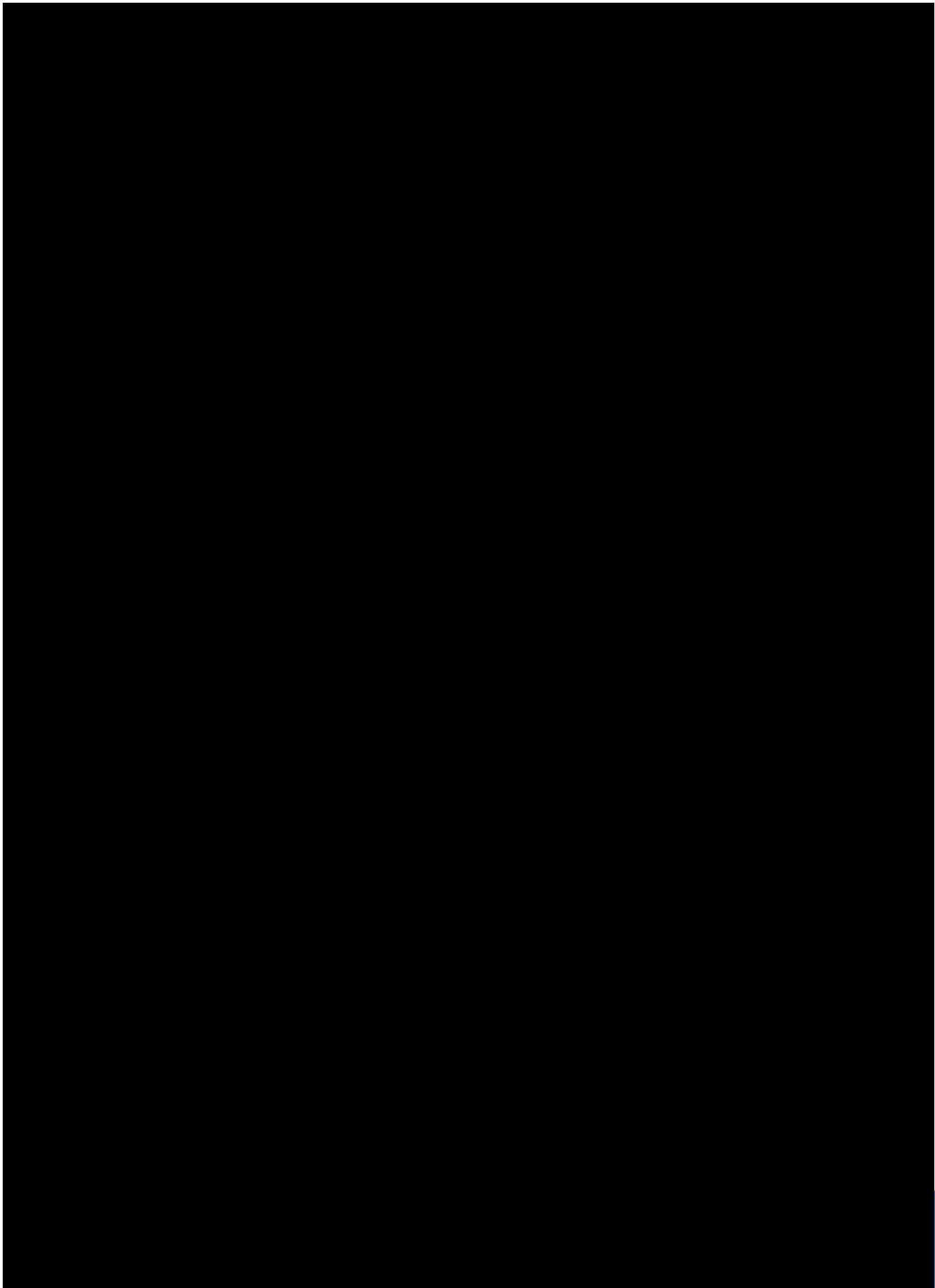
[Redacted text]

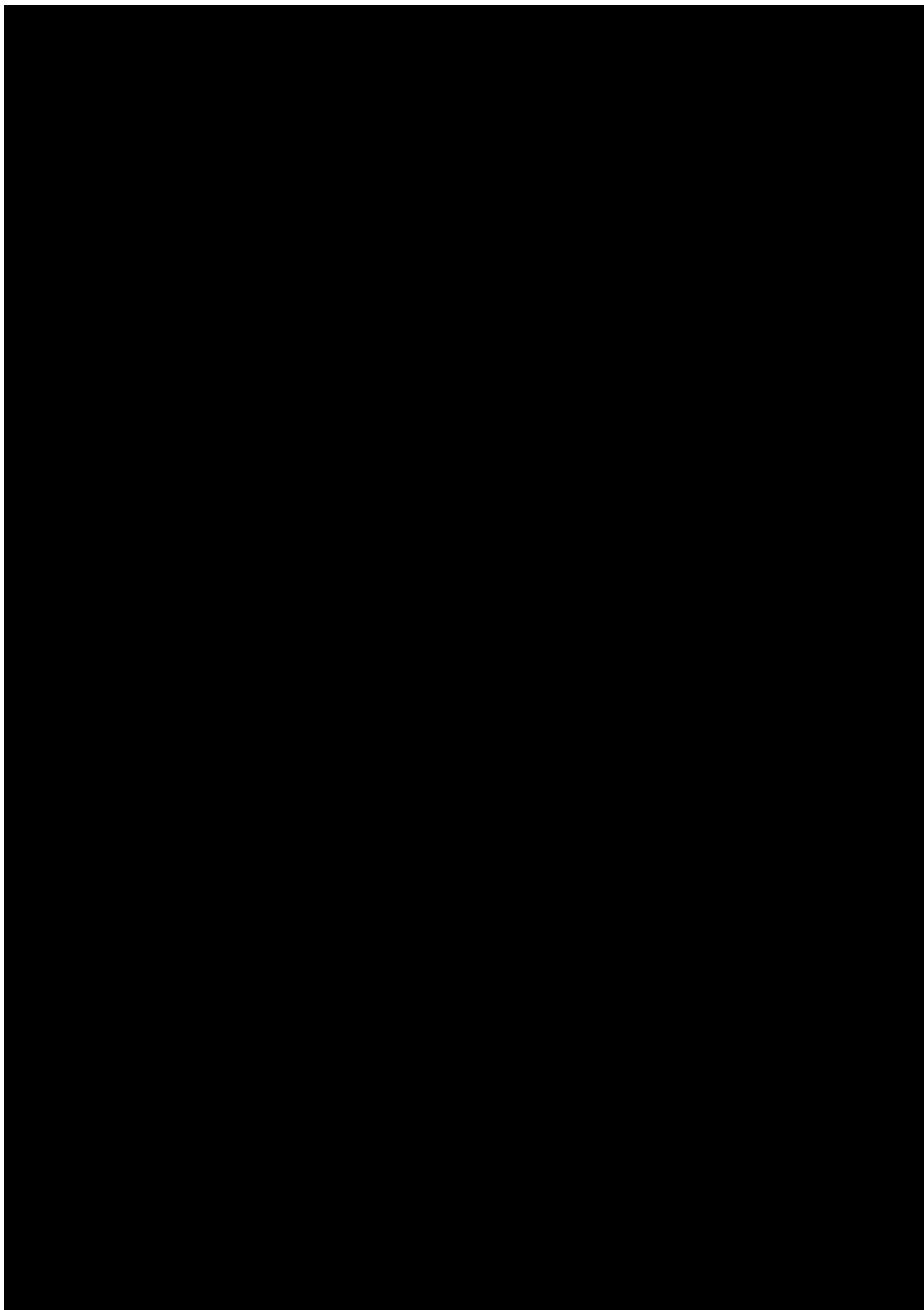
[Redacted text]

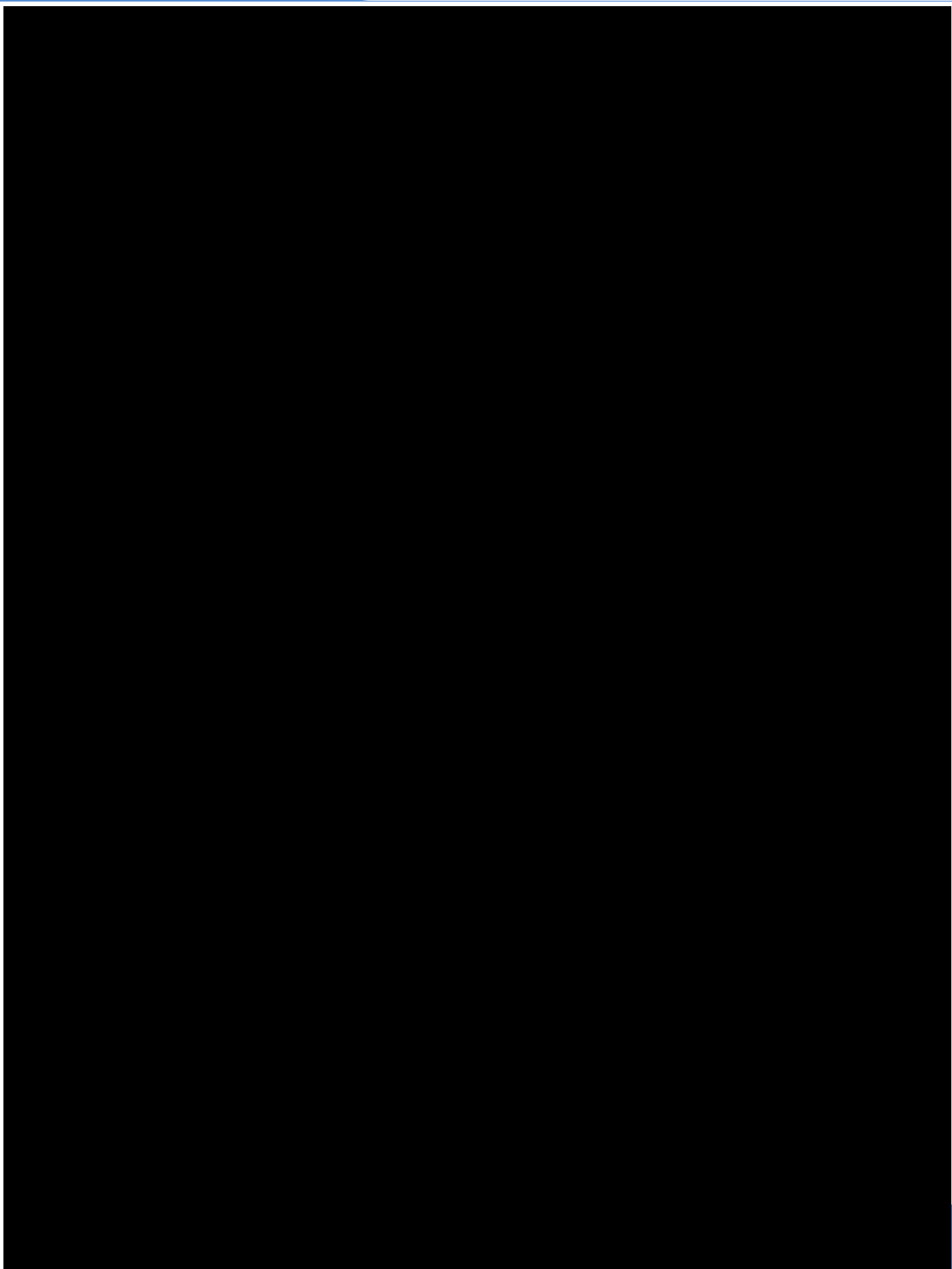
[Redacted text]

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

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]







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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.6.4 [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

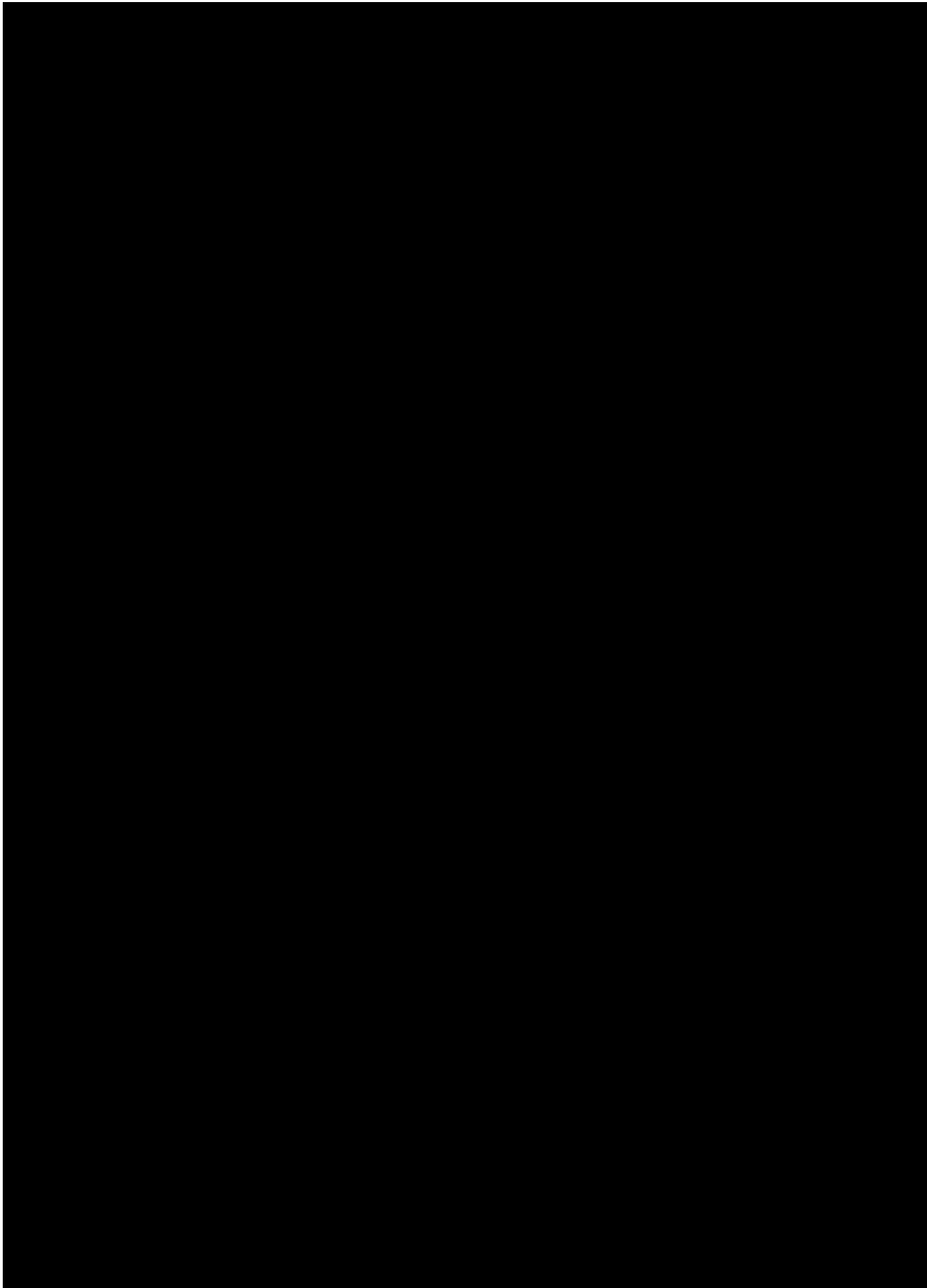
[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

The table contains multiple rows of data, with the majority of the content obscured by black redaction bars. The structure includes a header row with several columns, followed by several rows of data points, and a final row at the bottom. The redactions are consistent across the entire table area.



[Redacted text block]

2.6.5 [Redacted text]

[Redacted text block]

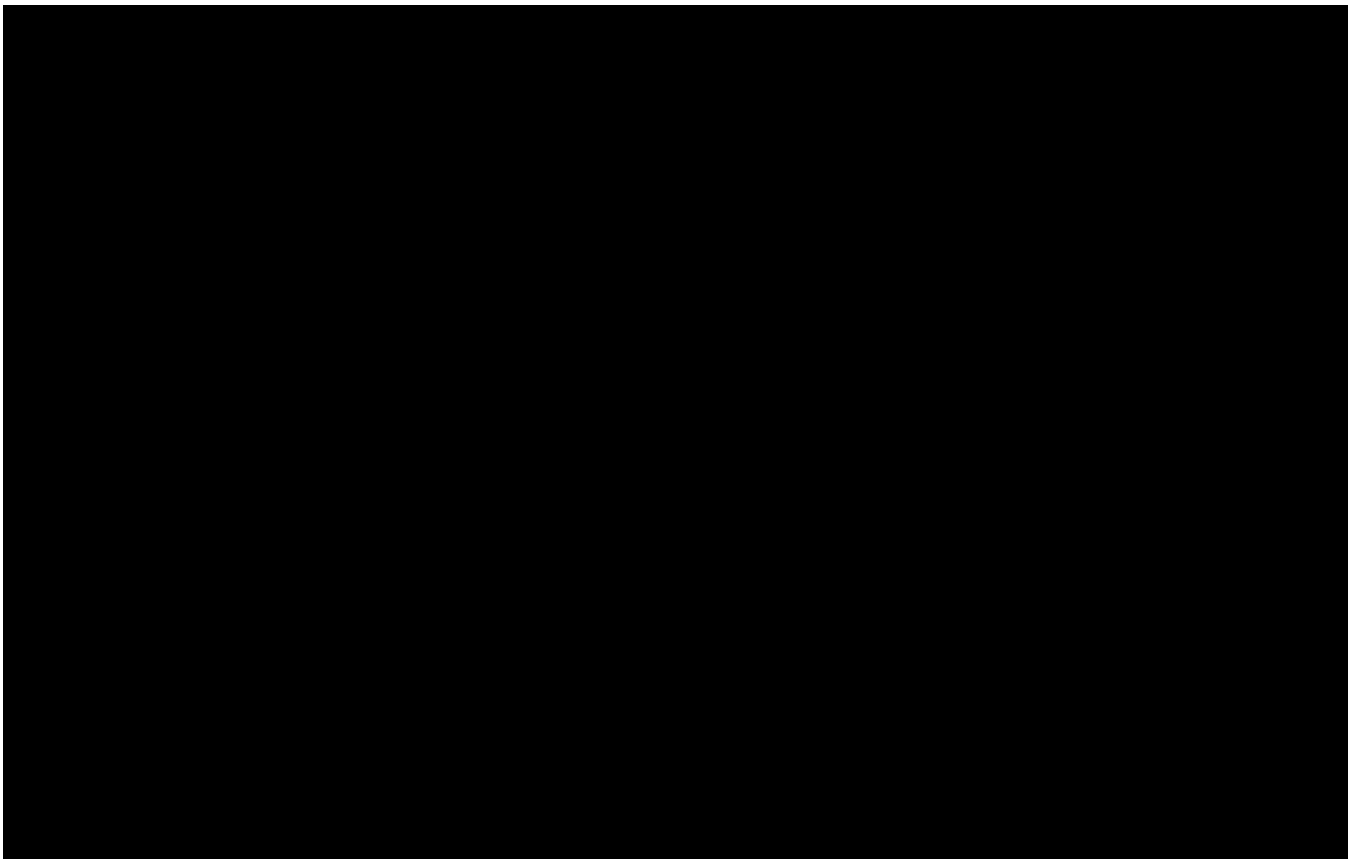
[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.6.5.1 [Redacted text]

[Redacted text block]





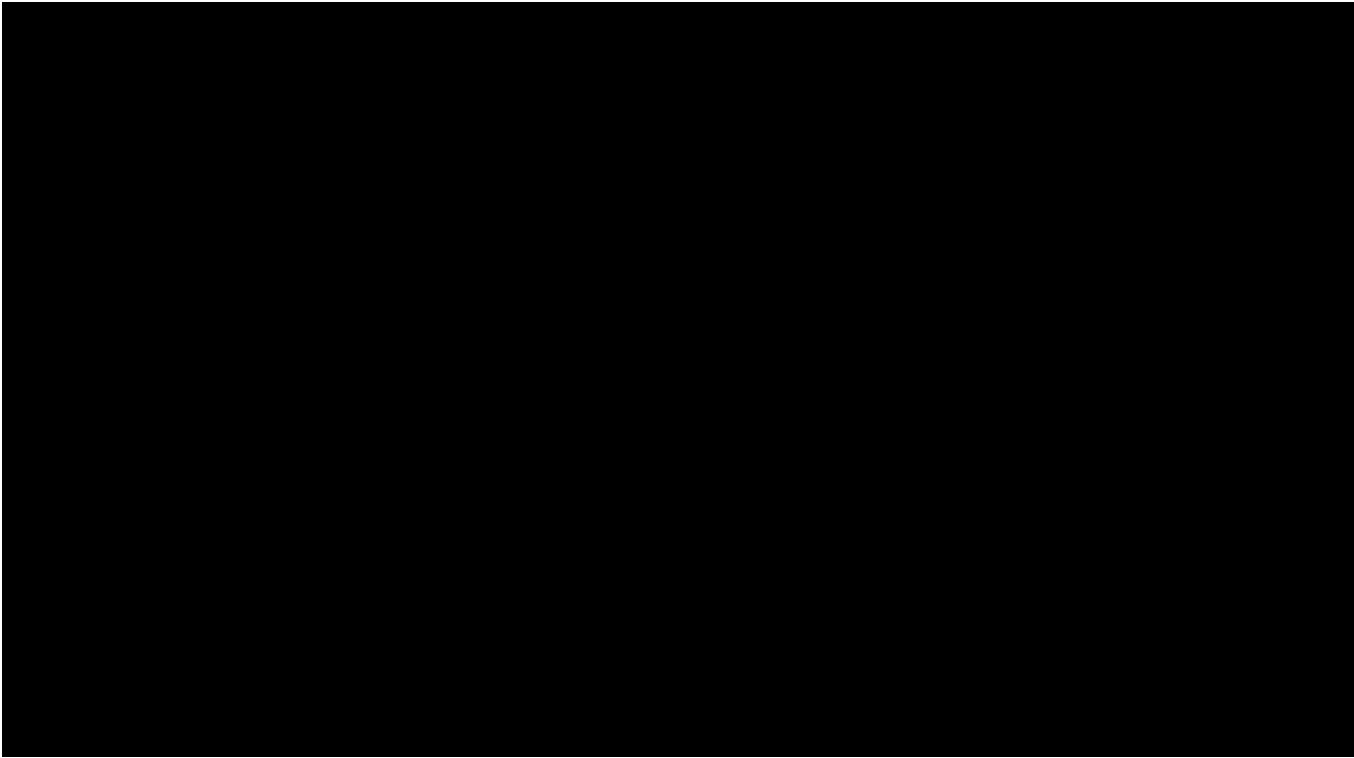
2.6.5.2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



2.6.5.3 [Redacted]

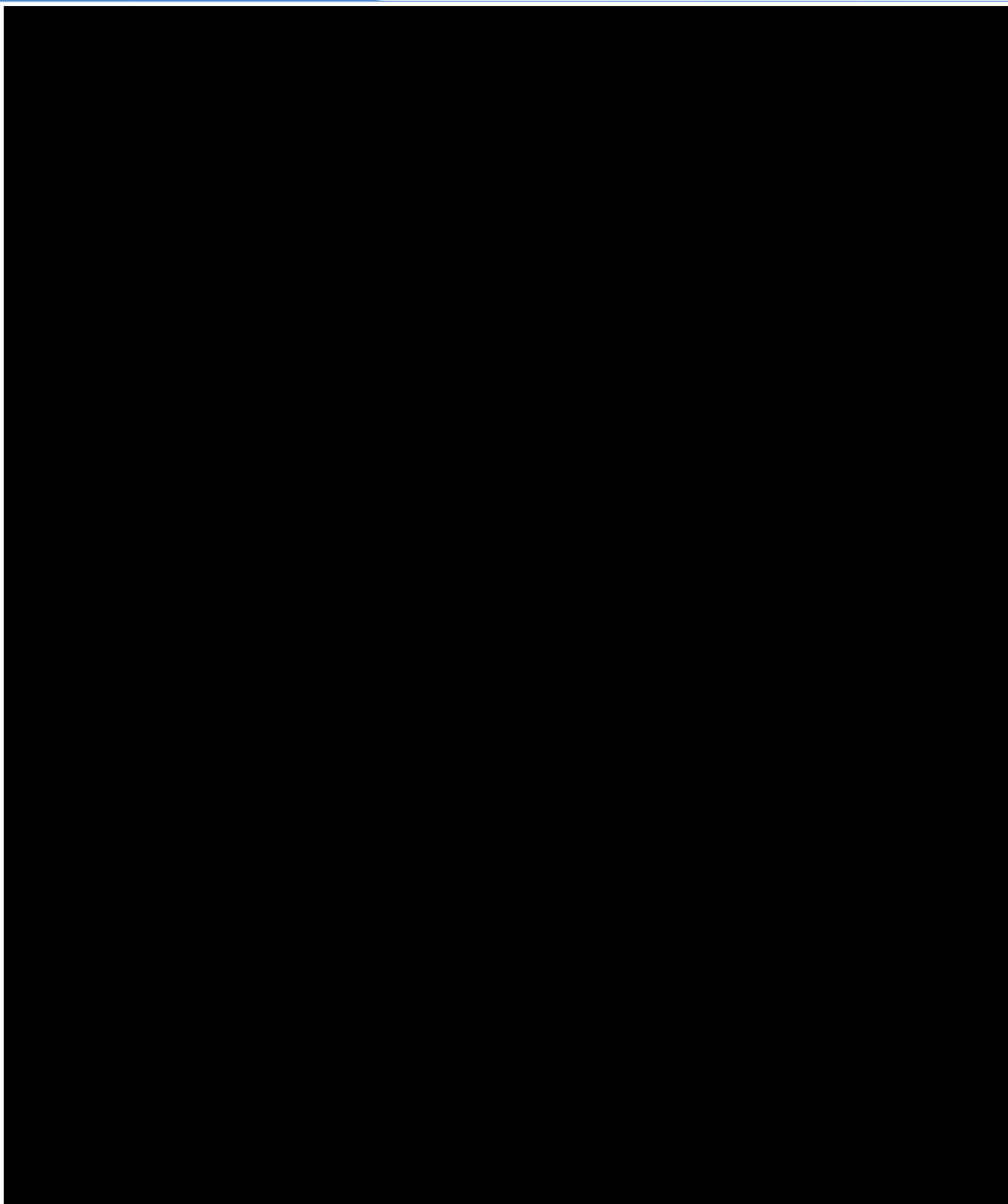
[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block consisting of multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[The following table content is redacted with black bars. The structure appears to be a clinical trial summary or patient list, with columns for patient identifiers, treatment groups, and outcomes. The redaction obscures all specific data points.]

2.7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor®

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ewerolimusu na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

2.9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań dotyczących efektywności klinicznej ewerolimusu, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*,

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

2.10 Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 69. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE.

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

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

2.11 Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block]



2.12 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted text block]

2.13 Wnioski końcowe

[Redacted content]

3 Piśmiennictwo

Ankieta Aestimo 2012	Leczenie raka piersi. Badanie ankietowe. Aestimo 2012
AOTM 2010	Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
Bachelot 2012	Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, Abadie-Lacourtoisie S, Eymard JC, Debled M, Spaeth D, Legouffe E, Allouache D, El Kouri C, Pujade-Lauraine E. Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination With Tamoxifen in Patients With Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer With Prior Exposure to Aromatase Inhibitors: A GINECO Study. <i>J Clin Oncol</i> 2012; 30(22):2718-2724.
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
Bradburn 2007	Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. <i>Stat Med.</i> 2007;26(1):53-77.
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
ChPL Afinitor 2012	Afinitor, tabletki 5 mg. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 07 sierpnia 2012 roku.
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
Christiansen 2011	Christiansen P, Bjerre K, Ejlersen B, Jensen M-B, Rasmussen BB, Lænkholm A-V, Kroman N, Ewertz M, Offersen B, Toftdahl DB, Møller S, Mouridsen HT. Mortality

rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(18):1363-72.

Cook 1997

Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.

Dancey 2004

Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer.* 2004;43(2):183-194.

Dębski 2011

Dębski R. Najnowsze doniesienia na temat bezpieczeństwa terapii hormonalnej dla gruczołu piersiowego. *Przegląd Menopauzalny.* 2011;5:351-356.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ekiert 2011

Ekiert M. Chemioterapia uogólnionego raka piersi. Osteoliza i hiperkalcemia. W: Kornafel J (red.). *Rak Piersi.* Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;121-129.

[Redacted]

[Redacted]

Fallowfield 1999

Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A, et al. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55:189-199.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]. Marii Curie-Skłodowskiej. Dostępne online pod adresem: http://85.128.14.124/krn/ Data ostatniego dostępu: 18 sierpnia 2012 r.
Krzakowski 2011	Krzakowski M, Herman K, Maciejewski B, et al. Leczenie nowotworów. W: Szczeklik A (red.) „Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011.”; Medycyna Praktyczna; Kraków, 2011; 2059-2083.
Krzemieniecki 2011	Krzemieniecki K, Komorowski A, Wysocki W. Rak piersi. W: Szczeklik A (red.). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2011; 2089-2093.
[REDACTED]	[REDACTED]
Łacko 2011	Łacko A. Znaczenie kliniczne ekspresji receptora HER-2. Leczenie trastuzumabem. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;113-128.
[REDACTED]	[REDACTED]
Matkowski 2011	Matkowski R. Leczenie chirurgiczne: przedoperacyjna lokalizacja zmian, leczenie oszczędzające mastektomia. Wzłęcz wartowniczy. Zabiegi rekonstrukcyjne. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;61-76.
[REDACTED]	[REDACTED]
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999;354(9193):1896-900.
MZ 02/04/2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
MZ 26/10/2012	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.
[REDACTED]	[REDACTED]
NFZ 13/2012	Zarządzenie Nr 13/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostępne on-line pod adresem:

<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4819&szukana=13%2F2012%2FDGL>

NFZ 27/2012

Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostępne on-line pod adresem: <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911>

NFZ 28/2012

Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. Dostępne on-line pod adresem:

<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4912>

[Redacted text block]

Nienartowicz 2011

Nienartowicz E. Diagnostyka obrazowa raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi; Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;29-34.

Nienartowicz 2011a

Nienartowicz E. Diagnostyka mammograficzna raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;35-41.

Oken 1982

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-655.

Olszewski 2009

Olszewski WP. Diagnostic morphology in patients with breast cancer. Review of diagnostic procedures. Pol J Pathol. 2011;62(4 Suppl 4):10-12.

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rzyman 2008

Rzyman W. Rak płuca. Forum medycyny rodzinnej. 2008;2(6):407-419.

Skołyszewski 2004

Skołyszewski J, Brandys A, Pawlicki M. Ocena późnych powikłań po skojarzonym leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi – obserwacje 5- i 10-letnie. Współczesna Onkologia 2004; 8(5):250-4.

[Redacted]

[Redacted]

Soter 2011

Soter K. Chemioterapia uzupełniająca. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;95-105.

[Redacted]

[Redacted]

Szewczyk 2011

Szewczyk K. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;5-13.

[Redacted]

[Redacted]

Tarkowski 2011

Tarkowski R. Czynniki prognostyczne u chorych na raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;141-148.

Tarkowski 2011a

Tarkowski R. Miejscowo zaawansowany rak piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;51-60.

Wilcken 2003

Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD002747. DOI: 10.1002/14651858.CD002747

[Redacted]

[Redacted]



Zagouri 2012

Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Filipits M, Bartsch R. mTOR inhibitors in breast cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2012;127(3):662–672.

Załączniki

Rozdział

IV

4.1 [REDACTED]

4.1.1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.1.2

4.1.2.1

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

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

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

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

4.1.2.2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Table with 4 columns and multiple rows, all content redacted with black bars.

4.13

Redacted text block following section header 4.13.

Redacted text block.

Redacted	Redacted	Redacted
Redacted	Redacted	Redacted
Redacted	Redacted	Redacted
Redacted	Redacted	Redacted
Redacted	Redacted	Redacted
Redacted	Redacted	Redacted
Redacted	Redacted	Redacted
Redacted	Redacted	Redacted

nie sprecyzowano

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.4 [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.4.1 [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.4.2 [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.4.3 [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.4.4 [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.4.5 [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.5

[Redacted text block]

4.1.5.1

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

4.1.5.2

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.5.3 [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.5.4

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2 Status refundacyjny leków hormonalnych stosowanych w leczeniu raka piersi (komparatory)

Tabela 85. Komparatory stosowane w leczeniu raka piersi podlegające refundacji w warunkach polskich (MZ 26/10/2012).

№	Nazwa leku	Wzrost	Waga	Wiek	Składnik	Stwierdzono	Wzrost	Waga	Wiek	Składnik
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
14	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
16	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
17	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
18	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
19	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

4.3.1 Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda

W celu dokładnego określenia rokowań, a także podjęcia decyzji co do sposobu dalszego leczenia, konieczne jest określenie stopnia sprawności pacjenta z chorobą nowotworową. Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi służących ocenie stanu sprawności jest skala ECOG/WHO/Zubrod (zwanej też skalą ECOG, Zubroda-WHO lub skalą WHO), której poszczególne stopnie wraz z opisem przedstawiono w tabeli poniżej (*Oken 1982, Rzyman 2008*).

Skala ta składa się z sześciu stopni, od 0 do 5, gdzie 0 określa stan pełnej aktywności, bez objawów choroby, natomiast stopień 5. to śmierć.

4.3.2 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia, podskalę funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskalę objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo (*Dancey 2004*).

4.3.3 Skala FACT-ES oraz wskaźnik TOI

Skala FACT-ES jest częścią kwestionariusza FACT-B, oceniającego jakość życia podczas terapii przeciwnowotworowej w raku piersi (z ang. *functional assesment of cancer therapy – breast cancer*). Skala ta skupia się na ocenie objawów związanych z układem endokrynnym, wpływających na jakość życia leczonych pacjentek. Obejmuje 18 pytań (między innymi oceniających występowanie uderzeń gorąca, potliwość, objawy związane z narządami płciowymi, zmiany masy ciała, samopoczucia itp.), którym ankietowana przypisuje punktową wartość w pięciostopniowej skali 0-4, gdzie wynik 0 oznacza całkowity brak objawu, natomiast 4 – jego największe natężenie (Fallowfield 1999).

Wskaźnik TOI jest sumą wyników kilku wybranych podskal kwestionariusza FACT – oceniających dobrostan fizyczny, funkcjonalny oraz podskalę specyficzną dla raka piersi (z ang. *physical well-being, functional well-being, breast cancer subscale*). Podobnie jak w całym kwestionariuszu, poszczególne elementy oceniane są w pięciopunktowej skali od 0 do 4 i wyższy wynik oznacza większe natężenie danego objawu, a co za tym idzie – gorszą jakość życia (Fallowfield 1999).

4.3.4 Kategorie odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST

Informacje na temat klasyfikacji odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST zaczerpnięto z polskiego podręcznika „Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011” pod redakcją prof. Andrzeja Szczeklika (Krzakowski 2011). Poszczególne kategorie odpowiedzi według tych kryteriów zebrano w tabeli poniżej.

4.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

[Redacted text block containing 14 rows of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.5.1 Badania wykluczone z analizy klinicznej w aktualizacji wyszukiwania

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.6 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend ([REDACTED])

Tabela 88. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1
8	[REDACTED]	1
9	[REDACTED]	1
10	[REDACTED]	1
11	[REDACTED]	1
12	[REDACTED]	1
13	[REDACTED]	1
14	[REDACTED]	1
15	[REDACTED]	1
16	[REDACTED]	1
17	[REDACTED]	1
18	[REDACTED]	1
19	[REDACTED]	1
20	[REDACTED]	1
21	[REDACTED]	1
22	[REDACTED]	1
23	[REDACTED]	1
24	[REDACTED]	1
25	[REDACTED]	1
26	[REDACTED]	1
27	[REDACTED]	1
28	[REDACTED]	1
29	[REDACTED]	1
30	[REDACTED]	1
31	[REDACTED]	1
32	[REDACTED]	1
33	[REDACTED]	1
34	[REDACTED]	1
35	[REDACTED]	1
36	[REDACTED]	1
37	[REDACTED]	1
38	[REDACTED]	1
39	[REDACTED]	1
40	[REDACTED]	1
41	[REDACTED]	1
42	[REDACTED]	1
43	[REDACTED]	1
44	[REDACTED]	1
45	[REDACTED]	1
46	[REDACTED]	1
47	[REDACTED]	1
48	[REDACTED]	1
49	[REDACTED]	1
50	[REDACTED]	1
51	[REDACTED]	1
52	[REDACTED]	1
53	[REDACTED]	1
54	[REDACTED]	1
55	[REDACTED]	1
56	[REDACTED]	1
57	[REDACTED]	1
58	[REDACTED]	1
59	[REDACTED]	1
60	[REDACTED]	1
61	[REDACTED]	1
62	[REDACTED]	1
63	[REDACTED]	1
64	[REDACTED]	1
65	[REDACTED]	1
66	[REDACTED]	1
67	[REDACTED]	1
68	[REDACTED]	1
69	[REDACTED]	1
70	[REDACTED]	1
71	[REDACTED]	1
72	[REDACTED]	1
73	[REDACTED]	1
74	[REDACTED]	1
75	[REDACTED]	1
76	[REDACTED]	1
77	[REDACTED]	1
78	[REDACTED]	1
79	[REDACTED]	1
80	[REDACTED]	1
81	[REDACTED]	1
82	[REDACTED]	1
83	[REDACTED]	1
84	[REDACTED]	1
85	[REDACTED]	1
86	[REDACTED]	1
87	[REDACTED]	1
88	[REDACTED]	1
89	[REDACTED]	1
90	[REDACTED]	1
91	[REDACTED]	1
92	[REDACTED]	1
93	[REDACTED]	1
94	[REDACTED]	1
95	[REDACTED]	1
96	[REDACTED]	1
97	[REDACTED]	1
98	[REDACTED]	1
99	[REDACTED]	1
100	[REDACTED]	1

Tabela 89. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1
8	[REDACTED]	1
9	[REDACTED]	1
10	[REDACTED]	1
11	[REDACTED]	1
12	[REDACTED]	1
13	[REDACTED]	1
14	[REDACTED]	1
15	[REDACTED]	1
16	[REDACTED]	1
17	[REDACTED]	1
18	[REDACTED]	1
19	[REDACTED]	1
20	[REDACTED]	1
21	[REDACTED]	1
22	[REDACTED]	1
23	[REDACTED]	1
24	[REDACTED]	1
25	[REDACTED]	1
26	[REDACTED]	1
27	[REDACTED]	1
28	[REDACTED]	1
29	[REDACTED]	1
30	[REDACTED]	1
31	[REDACTED]	1
32	[REDACTED]	1
33	[REDACTED]	1
34	[REDACTED]	1
35	[REDACTED]	1
36	[REDACTED]	1
37	[REDACTED]	1
38	[REDACTED]	1
39	[REDACTED]	1
40	[REDACTED]	1
41	[REDACTED]	1
42	[REDACTED]	1
43	[REDACTED]	1
44	[REDACTED]	1
45	[REDACTED]	1
46	[REDACTED]	1
47	[REDACTED]	1
48	[REDACTED]	1
49	[REDACTED]	1
50	[REDACTED]	1
51	[REDACTED]	1
52	[REDACTED]	1
53	[REDACTED]	1
54	[REDACTED]	1
55	[REDACTED]	1
56	[REDACTED]	1
57	[REDACTED]	1
58	[REDACTED]	1
59	[REDACTED]	1
60	[REDACTED]	1
61	[REDACTED]	1
62	[REDACTED]	1
63	[REDACTED]	1
64	[REDACTED]	1
65	[REDACTED]	1
66	[REDACTED]	1
67	[REDACTED]	1
68	[REDACTED]	1
69	[REDACTED]	1
70	[REDACTED]	1
71	[REDACTED]	1
72	[REDACTED]	1
73	[REDACTED]	1
74	[REDACTED]	1
75	[REDACTED]	1
76	[REDACTED]	1
77	[REDACTED]	1
78	[REDACTED]	1
79	[REDACTED]	1
80	[REDACTED]	1
81	[REDACTED]	1
82	[REDACTED]	1
83	[REDACTED]	1
84	[REDACTED]	1
85	[REDACTED]	1
86	[REDACTED]	1
87	[REDACTED]	1
88	[REDACTED]	1
89	[REDACTED]	1
90	[REDACTED]	1

Tabela 90. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1
8	[REDACTED]	1
9	[REDACTED]	1
10	[REDACTED]	1
11	[REDACTED]	1
12	[REDACTED]	1
13	[REDACTED]	1
14	[REDACTED]	1
15	[REDACTED]	1
16	[REDACTED]	1
17	[REDACTED]	1
18	[REDACTED]	1
19	[REDACTED]	1
20	[REDACTED]	1
21	[REDACTED]	1
22	[REDACTED]	1
23	[REDACTED]	1
24	[REDACTED]	1
25	[REDACTED]	1
26	[REDACTED]	1
27	[REDACTED]	1
28	[REDACTED]	1
29	[REDACTED]	1
30	[REDACTED]	1
31	[REDACTED]	1
32	[REDACTED]	1
33	[REDACTED]	1
34	[REDACTED]	1
35	[REDACTED]	1
36	[REDACTED]	1
37	[REDACTED]	1
38	[REDACTED]	1
39	[REDACTED]	1
40	[REDACTED]	1
41	[REDACTED]	1
42	[REDACTED]	1
43	[REDACTED]	1
44	[REDACTED]	1
45	[REDACTED]	1
46	[REDACTED]	1
47	[REDACTED]	1
48	[REDACTED]	1
49	[REDACTED]	1
50	[REDACTED]	1
51	[REDACTED]	1
52	[REDACTED]	1
53	[REDACTED]	1
54	[REDACTED]	1
55	[REDACTED]	1
56	[REDACTED]	1
57	[REDACTED]	1
58	[REDACTED]	1
59	[REDACTED]	1
60	[REDACTED]	1
61	[REDACTED]	1
62	[REDACTED]	1
63	[REDACTED]	1
64	[REDACTED]	1
65	[REDACTED]	1
66	[REDACTED]	1
67	[REDACTED]	1
68	[REDACTED]	1
69	[REDACTED]	1
70	[REDACTED]	1
71	[REDACTED]	1
72	[REDACTED]	1
73	[REDACTED]	1
74	[REDACTED]	1
75	[REDACTED]	1
76	[REDACTED]	1
77	[REDACTED]	1
78	[REDACTED]	1
79	[REDACTED]	1
80	[REDACTED]	1
81	[REDACTED]	1
82	[REDACTED]	1
83	[REDACTED]	1
84	[REDACTED]	1
85	[REDACTED]	1
86	[REDACTED]	1
87	[REDACTED]	1
88	[REDACTED]	1
89	[REDACTED]	1
90	[REDACTED]	1

4.7 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Table with redacted content. The table structure includes a header section, a main body with multiple columns, and a footer section. The content is obscured by black bars.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

The table is a clinical trial summary with the following structure:

- Section 1:** A header row with a blue background, followed by a single row of redacted text.
- Section 2:** A header row with a blue background, followed by a row of redacted text.
- Section 3:** A header row with a light blue background, followed by a row of redacted text.
- Section 4:** A header row with a light blue background, followed by a table with multiple rows and columns of redacted text. A central box highlights a specific cell.
- Section 5:** A header row with a light blue background, followed by a table with multiple rows and columns of redacted text.
- Section 6:** A header row with a light blue background, followed by a table with multiple rows and columns of redacted text.
- Section 7:** A header row with a light blue background, followed by a table with multiple rows and columns of redacted text.
- Section 8:** A header row with a light blue background, followed by a table with multiple rows and columns of redacted text.
- Section 9:** A header row with a light blue background, followed by a table with multiple rows and columns of redacted text.
- Section 10:** A header row with a light blue background, followed by a table with multiple rows and columns of redacted text.

[Redacted text block]

- [Redacted list item 1]
- [Redacted list item 2]
- [Redacted list item 3]
- [Redacted list item 4]
- [Redacted list item 5]
- [Redacted list item 6]
- [Redacted list item 7]
- [Redacted list item 8]
- [Redacted list item 9]

- [Redacted list item 10]
- [Redacted list item 11]
- [Redacted list item 12]
- [Redacted list item 13]
- [Redacted list item 14]

[Redacted text block]

- [Redacted list item 15]
- [Redacted list item 16]
- [Redacted list item 17]
- [Redacted list item 18]
- [Redacted list item 19]
- [Redacted list item 20]
- [Redacted list item 21]
- [Redacted list item 22]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.8 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing approximately 45 lines of blacked-out content]

..... 221



..... 225

Tabela 85. Komparatory stosowane w leczeniu raka piersi podlegające refundacji w warunkach polskich (MZ 26/10/2012). 227

..... 229

Tabela 88. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed. 234

Tabela 89. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier...... 234

Tabela 90. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane...... 235

..... 245

4.10 Spis wykresów

