



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Biuro Prezesa

Letrozol
w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10
C54.9 (nowotwory złośliwe trzonu macicy,
nieokreślone)

Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń
gwarantowanych realizowanych w ramach programu
chemioterapii niestandardowej

Raport Nr: AOTM-BP-431-16/2013

Warszawa, styczeń 2014

Zastosowane skróty:

AHS – Alberta Health Services

AI – ang. *aromatase inhibitor* – inhibitor aromatazy

AS – ang. *adenosarcoma* – gruczolakomięsak

CR – ang. *complete response* – odpowiedź całkowita

CTH – ang. *chemotherapy* – chemioterapia

ER – ang. *estrogen receptor* – receptor estrogenowy

ESMO – European Society for Medical Oncology

ESS – ang. *endometrial stromal sarcoma* – podścieliskowy mięsak endometrium

GnRH – ang. ang. *gonadotropin-releasing hormone* – hormon uwalniający gonadotropinę

HTH – ang. *hormonotherapy* – hormonoterapia

LMS – ang. *leiomyosarcoma* – mięsak gładkokomórkowy

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

ORR – ang. *overall response rate* – współczynnik odpowiedzi ogólnej

OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite

PD – ang. *progressive disease* – progresja choroby

PR – ang. *progesterone receptors* – receptory progesteronowe

PUO – Polska Unia Onkologii

RTH – ang. *radiotherapy* – radioterapia

SD – ang. *stable disease* – stabilizacja choroby

TBCC – Tom Baker Cancer Centre w Calgary, Alberta, Kanada.

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	4
2.	Problem decyzyjny	6
2.1.	Problem zdrowotny	6
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej.....	10
2.2.1.	Opis świadczeń alternatywnych	10
2.2.2.	Liczebność populacji wnioskowanej	11
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	11
2.3.1.	Interwencja	11
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne.....	12
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	13
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	15
2.3.1.4.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	15
3.	Opinie ekspertów.....	16
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	17
4.1.	Rekomendacje kliniczne	17
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	18
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	19
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	19
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach.....	19
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	20
6.1.	Analiza kliniczna.....	20
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	20
6.1.1.1.	Strategia wyszukiwania.....	20
6.1.1.2.	Kryteria włączenia/ wyłączenia.....	20
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	21
6.1.2.1.	Podścieliskowy mięsak endometrium	21
6.1.2.2.	Mięsak gładkokomórkowy.....	23
6.1.3.	Bezpieczeństwo	25
6.1.4.	Inne odnalezione informacje	26
7.	Podsumowanie	27
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	27
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	27
8.	Piśmiennictwo	31
9.	Spis tabel.....	32
10.	Załączniki	33

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2013-10-02

Znak pisma: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Letrozol w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Letrozol

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

C54.9 – nowotwór złośliwy trzonu macicy, nieokreślone

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa handlowa, postać, dawka	Producent
Apo-Letro, tabl. powl., 2,5 mg	Apotex Europe B.V.
Arogen, tabl. powl., 2,5 mg	Biogened S.A.
Aromek, tabl. powl., 2,5 mg	Celon Pharma Sp. z o.o.
Clarzole, tabl. powl., 2,5 mg	Actavis Group PTC ehf
Etruzil, tabl. powl., 2,5 mg	EGIS Pharmaceuticals PLC
Femara, tabl. powl., 2,5 mg	Novartis Pharma GmbH
Lametta, tabl. powl., 2,5 mg	Vipharm S.A.
Letralan, tabl. powl., 2,5 mg	ICN Polfa Rzeszów S.A.
Letromedac, tabl. powl., 2,5 mg	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Letrozole Accord, tabl. powl., 2,5 mg	Accord Healthcare Limited
Letrozole Apotex, tabl. powl., 2,5 mg	Reg Europe S.A.R.L.
Letrozole Bluefish, tabl. powl., 2,5 mg	Bluefish Pharmaceuticals AB
Lortanda, tabl. powl., 2,5 mg	Krka
Lostar, tabl. powl., 2,5 mg	Polpharma S.A.
Symletrol, tabl. powl., 2,5 mg	SymPhar Sp. z o.o.

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 – rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 2 października 2013 r., pismem znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 Minister Zdrowia (MZ) przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: „letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C54.9”.

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, w zakresie oceny farmakoeconomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 06.11.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13.

Źródło: korespondencja MZ

2.1. Problem zdrowotny

Epidemiologia i etiologia

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest zaliczany do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 65%). Częstość zachorowań w Polsce wzrasta – w ostatnich latach rejestruje się około 4800 nowych zachorowań rocznie na tego raka (standaryzowany współczynnik zachorowalności – ok. 14,5/100 000). Każdego roku w Polsce na raka trzonu macicy umiera około 950 chorych (standaryzowany współczynnik zgonów – ok. 2,5/100 000). Większość zachorowań występuje u kobiet po menopauzie (75%). W etiologii podstawowe znaczenie ma nadmierne pobudzenie przez estrogeny bez przeciwstawnego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika (ziarniszczak, drobnotorbielkowe zwyrodnienie jajników), rodzinne występowanie raka piersi, endometrium i jelita grubego.

Diagnostyka

Rozpoznanie

Rozpoznanie raka endometrium warunkuje wykonanie:

- pełnego badania lekarskiego (podmiotowe i przedmiotowe);
- badania ginekologicznego per vaginam i per rectum z wziernikowaniem;
- badania wyskrobin z kanału szyjki oraz trzonu macicy.

Ocena patomorfologiczna

O rozpoznaniu decyduje wynik badania wyskrobin z jamy macicy. Najczęściej stwierdza się raka gruczołowego (80% chorych). W pozostałych przypadkach rozpoznaje się utkanie brodawkowatego raka surowiczego lub raka jasnokomórkowego, które cechują się gorszym rokowaniem. Protokół patologiczny powinien obejmować: stosunek głębokości inwazji do grubości mięśnia macicy, wielkość guza, lokalizację ogniska nowotworowego (dno/dolna część jamy macicy), typ histologiczny nowotworu i jego zróżnicowanie oraz opis ewentualnej inwazji przestrzeni naczyń limfatycznych. Wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania: rak wysoko zróżnicowany – G1 (< 5% utkania raka litego), rak średnio zróżnicowany – G2 (6–50% utkania raka litego) i rak nisko zróżnicowany – G3 (> 50% utkania raka litego).

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Stopień klinicznego zaawansowania określa się na podstawie badania klinicznego i badań uzupełniających. W przypadkach trudnych do oceny w rutynowym badaniu ginekologicznym jest wskazane przeprowadzenie badania w znieczuleniu ogólnym. W ustalaniu zaawansowania są pomocne wyniki badań:

- RTG klatki piersiowej;
- USG przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowych krwi i moczu;
- KT lub MR jamy brzusznej i miednicy małej.

Tabela 1 Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (1971 r.) dla chorych leczonych wyłącznie napromienianiem

Stopień	Charakterystyka
0	<i>Carcinoma in situ (hyperplasia endometrii atypica)</i>
I	Rak ograniczony do trzonu macicy (z cieśnią włącznie)
IA	Rak ograniczony do trzonu macicy — długość jamy macicy ≤8 cm
IB	Rak ograniczony do trzonu macicy — długość jamy macicy > 8 cm
II	Rak zajmuje trzon i szyjkę macicy (zajęcie szyjki potwierdzone w badaniu histopatologicznym, HSG lub histeroskopii)
III	Rak przechodzi poza macicę, ale nie przekracza granic miednicy mniejszej
IV	Rak przechodzi poza miednicę mniejszą albo nacieka błonę śluzową pęcherza lub odbytnicy
IVA	Naciekanie narządów sąsiednich: pęcherza, odbytnicy, esicy, jelita cienkiego
IVB	Przerzuty do narządów odległych

Tabela 2 Chirurgiczno-patologiczna klasyfikacja stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO (2009 r.)

Stopień	Charakterystyka
I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy
IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje < 50% mięśniówki
IB	Naciek obejmuje ≥ 50% mięśniówki
II	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę
III	Lokalne i/lub regionalne naciekanie
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki
IIIB	Przerzuty do pochwy i/lub przymacic
IIIC	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych
IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy
IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami chłonnymi miednicy
IV	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy i/lub odległe przerzuty
IVA	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy
IVB	Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych

Leczenie

Zasady leczenia skojarzonego

Postępowaniem z wyboru u chorych na raka trzonu macicy jest leczenie chirurgiczne. Aby ustalić zaawansowanie choroby, niezbędne jest wykonanie laparotomii lub laparoskopii, a terapia uzupełniająca zależy od stopnia klasyfikacji

chirurgiczno-patologicznej. Podstawą zastosowania leczenia uzupełniającego jest — oprócz stopnia zaawansowania i zróżnicowania nowotworu — ocena stwierdzonych w wyniku operacji czynników niekorzystnego rokowania (wysokiego ryzyka nawrotu), do których — poza szczególnymi postaciami histologicznymi (rak jasnokomórkowy, rak surowiczy brodawczakowaty) oraz niską dojrzałością nowotworu — należą: wiek chorej > 70 lat, inwazja przestrzeni naczyń limfatycznych, wielkość guza i lokalizacja w dolnej części jamy macicy.

U około 80% chorych na raka trzonu macicy stosuje się radioterapię (RTH) (w tym u 16% samodzielnie, a u 64% w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym). Wyniki badań randomizowanych na temat uzupełniającej CTH są sprzeczne. Decyzje dotyczące zwłaszcza leczenia skojarzonego powinny być podejmowane przez wielodyscyplinarny zespół. Argumentem przemawiającym za wykorzystaniem terapii systemowej jest wysokie ryzyko nawrotu poza miednicą u chorych z cechami niekorzystnego rokowania (cecha G3, typ jasnokomórkowy i surowiczo-brodawczakowaty, naciekanie przymacic, zajęcie węzłów chłonnych).

Metody leczenia i ich sekwencje

W postępowaniu stosuje się:

- leczenie chirurgiczne (wyłączne);
- leczenie chirurgiczne z uzupełniającą (adiuwantową) RTH;
- RTH — teleterapię z napromieniowaniem śródjamowym (brachyterapią);
- leczenie chirurgiczne i/lub RTH z chemioterapią adiuwantową CTH lub hormonoterapią (HTH);
- leczenie skojarzone — pierwotne napromienianie z następnym leczeniem chirurgicznym.

Przedoperacyjna RTH (brachyterapia, teleterapia lub skojarzenie) jest obecnie rzadko stosowana ze względu na brak znajomości chirurgicznych i mikroskopowych czynników prognostycznych w chwili rozpoczynania leczenia.

Postępowanie u chorych na raka endometrium jest różne w zależności od rozpoznania histopatologicznego i zaawansowania choroby.

Rak endometrioidalny

Nowotwór pierwotnie ograniczony do macicy

W przypadkach operacyjnych pierwotne leczenie chirurgiczne obejmuje usunięcie macicy i przydatków, cytologię otrzewnową, usunięcie miednicznych węzłów chłonnych i pobranie próbek węzłów chłonnych okołoaortalnych. Decyzja o leczeniu uzupełniającym zależy od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu. Przy przeciwwskazaniach do leczenia chirurgicznego stosuje się RTH.

Nowotwór z podejrzeniem przejścia na szyjkę macicy

W przypadkach operacyjnych pierwotne leczenie chirurgiczne obejmuje rozszerzone usunięcie macicy i przydatków, cytologię otrzewnową, usunięcie miednicznych węzłów chłonnych i pobranie przynajmniej próbek węzłów chłonnych okołoaortalnych. Leczenie uzupełniające zależy od stopnia zaawansowania klinicznego. W przypadkach nieoperacyjnych i przy przeciwwskazaniach do leczenia chirurgicznego stosuje się RTH.

Nowotwór z podejrzeniem rozsiewu

W przypadku rozsiewu w obszarze jamy brzusznej (sieć, węzły chłonne, jajniki, otrzewna) stosuje się pierwotne leczenie chirurgiczne (usunięcie macicy i przydatków, sieci większej oraz węzłów chłonnych okołoaortalnych, cytologia otrzewnowa i maksymalne zmniejszenie masy guzów pozostawionych w jamie otrzewnej). W przypadku nacieków w miednicy mniejszej (pochwa, pęcherz moczowy, jelito proste, przymacicza) jest wskazana RTH, ewentualnie chirurgia z brachyterapią lub CTH. W przypadkach przerzutów do wątroby i ognisk poza jamą brzuszną należy rozważyć paliatywne usunięcie macicy z przydatkami, HTH i/lub CTH. Względny wskazaniem do leczenia systemowego jest rozsiew poza zasięgiem terapii miejscowej. Wpływ CTH na przeżycia ogólne jest dyskusyjny i najbardziej racjonalne wydaje się ograniczenie stosowania do grupy chorych z obecnością objawów upośledzających jakość życia. Do najbardziej aktywnych leków cytotoksycznych należą doksorubicyna, pochodne platyny i taksoidy. Częstość odpowiedzi na CTH z zastosowaniem schematów dwulekowych (doksorubicyna z cisplatyną, karboplatyna z paklitaksellem) wobec monoterapii jest większa. Dodanie paklitakselu do schematów dwulekowych zwiększa toksyczność leczenia. W metaanalizie badań z randomizacją wykazano znamienne wydłużenie czasu do progresji u chorych leczonych schematami wielolekowymi, bez znamiennego wpływu na przeżycia ogólne.

Leczenie w poszczególnych stopniach zaawansowania

Stopień I – leczenie chirurgiczne i RTH uzupełniająca lub RTH wyłączna. Leczenie chirurgiczne polega na wycięciu macicy z obustronnym usunięciem przydatków, selektywnej limfadenektomii miednicznej i okołoaortalnej. Wskazania do selektywnej limfadenektomii dotyczą chorych z:

- rozpoznaniem raka jasnokomórkowego, surowiczego, płaskonabłonkowego lub endometrioidalnego G2 i G3;
- naciekaniem mięśnia macicy powyżej 1/2 grubości;
- naciekaniem szyjki macicy;
- guzem o wielkości powyżej 2 cm;
- ogniskami nowotworu poza macicą.

Decyzję o zastosowaniu uzupełniającej RTH należy podjąć po określeniu ryzyka nawrotu na podstawie badania mikroskopowego materiału operacyjnego. Wskazaniem do zastosowania pooperacyjnej teleterapii i brachyterapii jest wysoki stopień złośliwości histologicznej (G3) lub naciekanie mięśniówki powyżej połowy jej grubości (IB FIGO, 2009 r.). Wyłączna RTH jest stosowana u chorych niekwalifikujących się do operacji lub niewyrażających zgody na zabieg chirurgiczny.

Uzupełniająca CTH może zmniejszać częstość rozsiewu do narządów odległych i powinna być rozważana w skojarzeniu z RTH u chorych w stopniu IB z guzami G3.

Stopień II – postępowanie skojarzone (leczenie chirurgiczne i RTH). Leczenie chirurgiczne polega na radykalnej histerektomii z limfadenektomią miedniczną i okołoaortalną. W skład leczenia skojarzonego mogą wchodzić: wycięcie macicy z obustronnym usunięciem przydatków + selektywna limfadenektomia miedniczna i okołoaortalna z badaniem węzłów paraaortalnych w czasie operacji oraz RTH (brachyterapia i teleterapia). W leczeniu raka endometrium w II stopniu zaawansowania obecnie odstępuje się od RTH przedoperacyjnej na rzecz pooperacyjnej. Uzupełniająca CTH zmniejsza częstość rozsiewu do narządów odległych i może być rozważana w skojarzeniu z RTH u chorych z nowotworem w stopniu II i G3.

Stopień III – RTH oraz ewentualnie uzupełniająca HTH (chemiohormonoterapia w ramach kontrolowanych badań klinicznych). Po zakończeniu napromieniania należy rozważyć możliwość radykalnego leczenia operacyjnego. Uzupełniająca CTH może zmniejszać ryzyko rozsiewu i jest rozważana w skojarzeniu z RTH u chorych z guzami G3 i/lub naciekaniem przymacicz oraz przerzutami w węzłach chłonnych miednicy u chorych poddanych radykalnemu leczeniu.

Stopień IV – leczenie systemowe. Terapią z wyboru u chorych z rozsianym rakiem endometrium o najniższym stopniu złośliwości histologicznej jest HTH. Leczenie systemowe w stadium uogólnienia powinno się prowadzić przede wszystkim w ramach dobrze zaplanowanych badań klinicznych.

Rak surowiczy brodawczakowaty

Protokół operacyjny jest analogiczny do stosowanego w raku jajnika. W celu oceny zaawansowania konieczne są: usunięcie macicy i przydatków oraz węzłów chłonnych miedniczych i okołoaortalnych, wykonanie cytologii otrzewnowej, usunięcie sieci większej, a także wykonanie biopsji otrzewnej (z powierzchnią przepony włącznie). Leczenie uzupełniające stosuje się już od stopnia IA według FIGO; istotną rolę odgrywa CTH.

Nowotwór uogólniony

Postępowanie w uogólnionym raku endometrium ma charakter paliatywny. Poza farmakoterapią powinno uwzględniać paliatywną RTH przerzutów i leczenie wspomagające. W farmakoterapii pierwszoplanową rolę odgrywa HTH (zwłaszcza u chorych bez objawów z niewielką dynamiką choroby). Czynniki predykcyjnymi odpowiedzi są: ekspresja hormonalnych receptorów steroidowych w komórkach raka, stopień zróżnicowania G1, długi okres wolny od nawrotu oraz obecność pojedynczych przerzutów i ich umiejscowienie (płuca). Stosuje się progestageny (odpowiedź u 10–60% chorych) lub tamoksyfen (odpowiedź u ok. 20% chorych). Wszystkie progestageny mają zbliżoną wartość – najczęściej stosuje się octan medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg) i megestrol (dobowa dawka 160 mg). Stosowanie wyższych dawek octanu medroksyprogesteronu nie ma uzasadnienia. Alternatywnym postępowaniem jest podawanie tamoksyfenu (dobowa dawka 40 mg) w skojarzeniu z octanem medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg).

Skuteczność CTH jest ograniczona – zwykle nie poprawia jakości życia i nie wydłuża przeżycia chorych. Chemioterapię można rozważać u chorych w dobrym stanie sprawności z opornością na HTH. Do aktywnych leków należą: cisplatyna, karboplatyna, doksorubicyna i paklitaksel (odpowiedzi w granicach 20–35%). Schematy wielolekowe dają wyższy odsetek odpowiedzi, ale nie wydłużają czasu trwania odpowiedzi.

Leczenie nawrotów

W przypadku wznowy w obrębie miednicy po pierwotnym leczeniu chirurgicznym należy rozważyć chirurgiczną terapię ratującą i/lub RTH. Nawroty w obrębie miednicy po pierwotnej RTH występują rzadko, a postępowanie jest przedmiotem kontrowersji (leczenie chirurgiczne pozwala na uzyskanie długotrwałej kontroli u ok. 20% chorych).

Badania kontrolne po zakończeniu leczenia

Jedynie chore z grupy wysokiego ryzyka (stopień zaawansowania > IB, G3 oraz rak płaskonabłonkowy, jasnokomórkowy, surowicy i brodawczakowaty lub mięsak, stan po RTH) wymagają ścisłej kontroli po radykalnej terapii chirurgicznej. W razie podejrzenia nawrotu, przed podjęciem decyzji o leczeniu należy wykonać pełen zestaw badań pozwalających na określenie wskazań do terapii ratującej.

Kontrole w wymienionej grupie powinny być przeprowadzane co 4 miesiące przez 2 lata po leczeniu, a potem do 5 lat co 6 miesięcy (badania zestawione, morfologia i biochemia krwi oraz, raz w roku, RTG klatki piersiowej oraz KT jamy brzusznej i miednicy).

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych

Według zaleceń PUO 2011 u pacjentów z nowotworem trzonu macicy w zakresie hormonoterapii podaje się najczęściej octan medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg) i megestrol (dobowa dawka 160 mg). Stosowanie wyższych dawek octanu medroksyprogesteronu nie ma uzasadnienia. Alternatywnym postępowaniem jest podawanie tamoksyfenu (dobowa dawka 40 mg) w skojarzeniu z octanem medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg).

W opinii eksperta klinicznego prof. dr med. Macieja Krzakowskiego Krajowego Konsultanta ds. Onkologii Klinicznej świadczeniami alternatywnymi do letrozolu we wskazaniu nowotwór trzonu macicy były: octan megestrolu i goserelina.

Tabela 3 Lista leków refundowanych zawierających odnalezione komparatory dla letrozolu we wskazaniu ICD-10 C54.9. Wyciąg z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	1 amp.-strz.	5909990082315	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy, Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt
	Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg	1 amp.-strz.	5909990783212		Nowotwory złośliwe - Rak prostaty		
Medroksyprogesteroni acetat	Provera, tabl. , 5 mg	30 tabl.	5909990236411	72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	brak	30%
Megestrolu acetat	Cachexan, zawiesina doustna, 40 ml	240 ml	5909990614608	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do	Nowotwory złośliwe		ryczałt
	Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	5909990437627				
	Megalia, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	5909991054519				

w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 (nowotwory złośliwe trzonu macicy, nieokreślone)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Megastril, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	5909990895977	podawania doustnego - postaci płynne			

2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego oraz z dostępnym piśmiennictwem, z uwagi na specyfikę ocenianego wskazania, populacja pacjentów kwalifikujący się do terapii letrozolem we wskazaniu ICD-10 C54.9 jest trudna do określenia. Ekspert kliniczny szacuje ilość chorych na około 15 pacjentów rocznie. Dane przekazane przez NFZ wskazują, że w okresie pomiędzy styczniem 2012 r., a czerwcem 2013 r. złożono 3 wnioski i wydano 4 zgody na leczenie letrozolem w wyżej wymienionym wskazaniu w ramach chemioterapii niestandardowej.

Tabela 4 Liczba wniosków oraz zgód na leczenie letrozolem we wskazaniu ICD-10 C54.9.

Rok	liczba wniosków	liczba zgód	wartość dla cyklu-zgoda
2012	2	2	5 309,92
I-VI 2013	1	2	3 598,56

Źródło: dane NFZ

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencja

Letrozol

Postać farmaceutyczna: tabletki powlekane

Zarejestrowane dawki: 2,5 mg

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor enzymu. Niesteroიდowy inhibitor aromatazy (inhibitor biosyntezy estrogenów); lek przeciwnowotworowy

Kod ATC: L02B G04.

Dawkowanie

Pacientki dorosłe i w podeszłym wieku

Zalecana dawka letrozolu wynosi 2,5 mg raz na dobę. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek w podeszłym wieku. W terapii uzupełniającej, leczenie należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu nowotworu. W leczeniu uzupełniającym, doświadczenie kliniczne obejmuje okres 2 lat (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 25 miesięcy). W przedłużeniu leczenia uzupełniającego, doświadczenie kliniczne obejmuje okres 4 lat (mediana czasu trwania leczenia). U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami leczenie letrozolem należy prowadzić do czasu pojawienia się dowodów świadczących o wyraźnej progresji procesu nowotworowego.

Pacientki z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentek z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny wynosi więcej niż 30 ml/min. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące dawkowania u pacjentek z niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min lub u pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby.

Mechanizm działania

Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez estrogeny jest warunkiem wstępnym odpowiedzi na leczenie w przypadkach, gdy tkanka nowotworowa jest zależna od obecności estrogenów i gdy stosuje się leczenie endokrynologiczne. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu aromatazy, który przekształca androgeny nadnerczowe – przede wszystkim androstenedion i testosteron – w estron i estradiol. W związku z tym zatrzymanie biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej może być osiągnięte przez wybiórcze zahamowanie enzymu aromatazy.

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazę poprzez konkurencyjne wiązanie się z hemem aromatazy-cytochromu P450, co prowadzi do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których jest obecny.

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

U pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi dawki dobowe od 0,1 do 5 mg obniżają stężenia estradiolu, estronu i siarczanu estronu w osoczu o 75–95% w porównaniu do stanu wyjściowego u wszystkich leczonych pacjentek. Przy dawkach 0,5 mg i większych w wielu przypadkach oznaczane wartości stężenia estronu i siarczanu estronu nie sięgają granicy wykrywalności, co wskazuje na większy stopień zahamowania syntezy estrogenów po stosowaniu tych dawek. Zahamowanie syntezy estrogenów utrzymywało się w całym okresie leczenia u wszystkich tych pacjentek.

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

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

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 października znajduje się piętnaście leków zawierających w swoim składzie letrozol:

Apo-Letro
Aromek
Arogen
Clarzole
Etruzil
Femara
Lametta
Letralan
Letromedac
Letrozole Accord
Letrozole Apotex
Letrozole Bluefish
Lortanda
Lostar
Symletrol

w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 (nowotwory złośliwe trzonu macicy, nieokreślone)

	Apo-Letro	Aromek	Arogen	Clarzole	Etruzil	Femara	Lametta	Letralan	Letromedac	Letrozole Accord	Letrozole Apotex	Letrozole Bluefish	Lortanda	Lostar	Symletrol
Leczenie neoadjuwantowe HER-2-ujemnego raka piersi z receptorami dla hormonów u kobiet po menopauzie, u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana				+						+			+		+
Przedłużenie leczenia uzupełniającego u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po zabiegu chirurgicznym i standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem.		+													
Przedoperacyjna terapia u kobiet po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi, w celu umożliwienia przeprowadzenia późniejszego zabiegu oszczędzającego u kobiet, które nie były wcześniej rozważane jako kandydatki do chirurgii oszczędzającej. Leczenie po zabiegu chirurgicznym powinno być zgodne ze standardami.							+								

Tabela 6 Wskazania objęte refundacją dla leków zawierających letrozol będących w wykazie leków refundowanych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Zakres wskazań objętych refundacją
Letrozolum	Apo-Letro, tabl. powł., 2,5 mg	5909990794492	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii
	Aromek, tabl. powł., 2,5 mg	5909991060718	
	Clarzole, tabl. powł., 2,5 mg	5909990799923	
	Etruzil, tabl. powł., 2,5 mg	5909990710201	
	Lametta, tabl. powł., 2,5 mg	5909991061111	
	Letralan, tabl. powł., 2,5 mg	5909990750627	
	Letromedac, tabl. powł., 2,5 mg	5909990891788	
	Letrozole Accord, tabl. powł., 2,5 mg	5909990730872	
	Letrozole Apotex, tabl. powł., 2,5 mg	5909990908608	
	Lortanda, tabl. powł., 2,5 mg	5909991039158	
	Lostar, tabl. powł., 2,5 mg	5909990730353	
	Symletrol, tabl. powł., 2,5 mg	5909990956395	
	Letrozole Bluefish, tabl. powł., 2,5 mg	5909990794683	
	Femara, tabl. powł., 2,5 mg	5909990768516	
	Arogen, tabl. powł., 2,5 mg	5909990779840	

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniossek

Wniosek dotyczy zastosowania letrozolu w rozpoznaniu, któremu odpowiada kod ICD-10 C54.9 (nowotwór złośliwy trzonu macicy, nieokreślone).

2.3.1.4. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tabela 7. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RP nr 46/2012 z dn. 13.08.2012 Rekomendacja Prezesa Agencji nr 38/2012 z dn. 13.08.2012	Rekomendacja Prezesa/Stnowisko Rady w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Etruzil 2,5 mg x 30 tabl., EAN 5909990710201 we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	
	Zalecenia: Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Etruzil (letrozol) w przypadkach wczesnego raka gruczołu piersiowego z obecnością receptorów hormonalnych (ER, PgR). Rada sugeruje zastosowanie mechanizmu istotnie obniżającego koszty terapii (np. risk sharing).	Zalecenia: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dobre wyniki stosowania letrozolu w leczeniu uzupełniającym hormonozależnego raka gruczołu piersiowego u kobiet po menopauzie (wydłużenie okresu do wznowy) oraz wyraźnie lepsza tolerancja terapii długoterminowej w porównaniu ze stosowaniem steroidowych inhibitorów aromatazy uzasadniają objęcie Etruzil 2,5 mg x 30 tabl., EAN 5909990710201 refundacją we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii. Równocześnie Prezes Agencji sugeruje włączenie wnioskowanego produktu leczniczego do grupy limitowej 132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy, z proponowanym kryterium odpłatności dla pacjenta – lek wydawany bezpłatnie. Prezes Agencji sugeruje zastosowanie mechanizmów dzielenia ryzyka istotnie obniżających koszty terapii.

3. Opinie ekspertów

Tabela 8 Stanowiska ekspertów klinicznych

Imię i nazwisko	Stanowisko
prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy ds. Onkologii Klinicznej	„Finansowanie letrozolu może być rozważane jedynie w przypadku podścieliskowego mięsaka macicy o dobrym zróżnicowaniu histologicznym z ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych. Letrozolu nie porównano bezpośrednio z innymi metodami leczenia hormonalnego (np. analogi gonadoliberyny lub progestageny) i finansowanie przedmiotowej technologii ma niewielkie uzasadnienie.”

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 27 grudnia 2013 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia letrozolem we wskazaniu: nowotwór złośliwy trzonu macicy, nie określone.

Przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- National Guideline Clearinghouse,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Polska Unia Onkologii (PUO),
- National Cancer Institute (NCI),
- American Society of Clinical Oncology (ASCO),
- National Comprehensive Cancer Network(NCCN)

Tabela 9 Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Alberta Health Services (Kanada) 2013	mięsak macicy	“U pacjentów u których nowotwór wykazuje ekspresję receptorów estrogenowych oraz/lub progesteronowych, należy rozważyć zastosowanie terapii hormonalnej. Zastosowanie mają: analogi GnRH (np. leuprorelina, Zoladex), AI (np. anastrozol, letrozol), progestageny (np. octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu).
ESMO 2012 (Europa)	rak śluzówki macicy	“HTH jest rekomendowana jedynie w przypadku nowotworów pochodzenia endometrialnego, głównie stosuje się progestageny, ale podaje się również tamoksyfen oraz AI. Czynniki predykcyjnymi odpowiedzi są: stopień dobrze zróżnicowanie guza, długi okres wolny od nawrotu oraz położenie oraz rozmiar przerzutów poza miednicę (w szczególności do płuc). OR dla progestagenów wynosi około 25%.
NCCN (USA) 2012	nowotwory macicy	“W leczeniu raka endometrium stosuje się głównie progestageny, rzadziej podaje się tamoksyfen oraz AI. Nie wykryto różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi lekami, dawkowaniem oraz schematem terapii. Czynniki predykcyjnymi odpowiedzi w leczeniu nowotworów złośliwych są: stopień dobrze zróżnicowanie guza, długi okres wolny od nawrotu oraz położenie oraz rozmiar przerzutów poza miednicę(w szczególności do płuc). HTH przy użyciu progestagenów wykazała dobre efekty u pacjentów z nowotworem, który charakteryzował się: ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych, brakiem objawów lub pojedynczymi przerzutami. Leczenie tamoksyfenem dało wynik na poziomie 20% RR (współczynnik odpowiedzi) w grupie pacjentów, u których leczenie standardową terapią progestagenami nie dało efektów. Podawanie progestagenów razem z tamoksyfenem spowodowało u kilku pacjentów zdarzenia zakrzepowozatorowe 4 kategorii. U niektórych osób możliwe jest zastąpienie progestagenów oraz tamoksyfenu AI. Pooperacyjna HTH jest rekomendowana dla ESS II-IV stopnia (zastosowanie w I stopniu jest poparte na podstawie danych

		niskiej jakości). Zazwyczaj podaje się octan megestrolu lub medroksyprogesteron. W przypadku kategorii I zalecany jest tamoksyfen, analogi GnRH lub AI. HTH jest również rekomendowana w nawrotowych oraz nieoperacyjnych ESS.
PUO 2013	(Polska) Rak trzonu macicy	„Postępowanie w uogólnionym raku endometrium ma charakter paliatywny. Poza farmakoterapią powinno uwzględniać paliatywną RTH przerzutów i leczenie wspomagające. W farmakoterapii pierwszoplanową rolę odgrywa HTH (zwłaszcza u chorych bez objawów z niewielką dynamiką choroby). Czynniki predykcyjnymi odpowiedzi są: ekspresja hormonalnych receptorów steroidowych w komórkach raka, stopień zróżnicowania G1, długi okres wolny od nawrotu oraz obecność pojedynczych przerzutów i ich umiejscowienie (płuca). Stosuje się progestageny (odpowiedź u 10–60% chorych) lub tamoksyfen (odpowiedź u ok. 20% chorych). Wszystkie progestageny mają zbliżoną wartość – najczęściej stosuje się octan medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg) i megestrol (dobowa dawka 160 mg). Stosowanie wyższych dawek octanu medroksyprogesteronu nie ma uzasadnienia. Alternatywnym postępowaniem jest podawanie tamoksyfenu (dobowa dawka 40 mg) w skojarzeniu z octanem medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg).”

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 27 grudnia 2013 roku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia:

- CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada);
- DIMDI – German Institute of Medical Documentation and Information (Niemcy);
- MSAC – Medical Services Advisory Committee (Australia);
- NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence (Wielka Brytania);
- ONTARIO – Ministry of Health and Long-Term Care (Kanada);
- PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia);
- PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency (Nowa Zelandia);
- PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia);
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Szkocja);
- TLV- Agency for Pricing and Reimbursement of Drugs (Szwecja)

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych letrozolu we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 10 Wykaz obecnie refundowanych leków zawierających letrozol, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Poziom odpłatności
Letrozolum	Apo-Letro, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl. (blis.)	5909990794492	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	67,07	bezpłatny
	Arogen, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990779840		86,4	
	Aromek, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	5909991060718		67,23	
	Clarzole, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990799923		66,42	
	Etruzil, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990710201		67,23	
	Femara, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990768516		243	
	Lametta, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909991061111		67,23	
	Letralan, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990750627		67,23	
	Letromedac, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990891788		65,09	
	Letrozole Accord, tabl. powl., 2,5 mg	28 szt.	5909990730872		54	
	Letrozole Apotex, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt. (blister)	5909990908608		67,07	
	Letrozole Bluefish, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990794683		64,8	
	Lortanda, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909991039158		64,8	
	Lostar, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990730353		67,23	
	Symletrol, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909990956395		67,23	

Letrozol jest finansowany w ramach chemioterapii we wskazaniach wymienionych w tabeli 5. Wszystkie leki będące na liście leków refundowanych i zawierające letrozol są objęte 100 % refundacją (lek dostępny bezpłatnie).

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono informacji na temat finansowania letrozolu we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy ze środków publicznych w innych krajach.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

6.1.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie AOTM dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez Ovid),
- EMBASE (przez Ovid),
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov),
- Centre for Reviews and Dissemination,
- strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA),

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego

6.1.1.2. Kryteria włączenia/ wyłączenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań .

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nowotworami macicy	brak
Interwencja	Substancja czynna inhibitor aromatazy	brak
Komparatory	Dowolne	brak
Punkty końcowe	m.in. współczynnik odpowiedzi, przeżycie całkowite, czas trwania leczenia	brak
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania prospektywne, serie przypadków, badania retrospektywne,	brak
Inne kryteria	brak	Badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, 1 faza badania klinicznego

Do przeglądu włączono:

- 1 przegląd systematyczny *Altman 2012*. W ramach tego artykułu zawarte były pozostałe odnalezione badania spełniające kryteria wyszukiwania

Tabela 12 Charakterystyka przeglądu *Altman 2012*

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorosłe kobiety z mięsakami endometrium	kobiety z innymi nowotworami niż mięsaki endometrium oraz pacjentki u których etiologia choroby jest nieznaną
Interwencja	Substancja czynna inhibitor aromatazy	brak
Komparatory	Dowolne	brak
Punkty końcowe	m.in. współczynnik odpowiedzi, przeżycie całkowite, czas trwania leczenia	brak

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania prospektywne, serie przypadków, badania retrospektywne,	brak
Inne kryteria	brak	Badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, 1 faza badania klinicznego

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny Altman 2012. Zawierał on wyniki pozostałych badań klinicznych i opisów przypadków zidentyfikowanych podczas wyszukiwania.

Autorzy przeglądu w przeprowadzili wyszukiwanie opisów przypadków, które miały miejsce w Tom Baker Cancer Centre in Calgary, Alberta, Canada (TBCC) i dotyczyły podania inhibitorów aromatazy kobietom z mięsakami endometrium. Odnaleźli 4 pacjentki z ESS i 3 pacjentki z LSS.

W wyniku przeszukiwania literatury autorzy przeglądu odnaleźli następujące badania spełniające kryteria przedstawione w Tabeli 11:

- 10 opisów przypadków (razem 11 pacjentek) zastosowania AI u pacjentek z ESS
- 4 badania retrospektywne opisujące zastosowanie AI u pacjentek z ESS
- 1 opis przypadku zastosowania AI u pacjentki z LMS
- 2 badania retrospektywne opisujące zastosowanie AI u pacjentek z LMS

6.1.2.1. Podścieliskowy mięsak endometrium

Autorzy przeglądu wśród pacjentów TBCC odnaleźli 4 przypadki leczenia ESS przy zastosowaniu AI w latach 2000-2010. Średni czas stosowania AI wynosił 29,2 miesiące. Średnia wartość przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 69,9 miesięcy. Wszystkie pacjentki na początku przeszły histerektomię brzuszną, a następnie pierwszą linią HTH był octan megestrolu, który został zamieniony na anastrozol ze względu na działania niepożądane (uderzenia gorąca, przybieranie na wadze, opuchliznę).

W wyniku przeszukiwania literatury autorzy przeglądu Altman 2012 odnaleźli 10 opisów przypadków (11 pacjentów) oraz 4 badania retrospektywne opisujące podanie AI u osób z ESS. Po wykluczeniu opisów przypadków z powodu możliwej stronniczości raportowania, pozostało 17 pacjentów. Spośród nich u 15 zaraportowano punkt końcowy:

- u jednej (7%) pacjentki odnotowano odpowiedź całkowitą (CR – ang. *complete response*)
- u dziewięciu (60%) pacjentek odnotowano odpowiedź częściową (PR – ang. *partial response*)
- u trzech (20%) pacjentek odnotowano stabilizację choroby (SD – ang. *stable disease*)
- u trzech (20%) pacjentek odnotowano progresję choroby (PD – ang. *progressive disease*)

Na podstawie tych badań autorzy przeglądu oszacowali, że współczynnik odpowiedzi ogólnej (ORR – ang. *overall response rate*) przy stosowaniu AI w ESS wyniósł 67%.

Tabela 13 Wyniki opisów przypadków pacjentów z ESS leczonych AI

Badanie	Wiek pacjenta	ER/PR	Linia leczenia	Interwencja	Czas przeżycia (msc)	Czas odpowiedzi (msc)	Punkt końcowy
Maluf 2001	51	+/+	druga linia	letrozol 2,5 mg dziennie	90>	9	PR

w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 (nowotwory złośliwe trzonu macicy, nieokreślone)

Badanie	Wiek pacjenta	ER/PR	Linia leczenia	Interwencja	Czas przeżycia (msc)	Czas odpowiedzi (msc)	Punkt końcowy
Spano 2003	44	+/+	pierwsza linia	aminoglutetimid 500 mg 4 razy dziennie	204>	168	CR
	34	+/+	pierwsza linia	aminoglutetimid 500 mg 4 razy dziennie → letrozol 2,5 mg dziennie	156>	84	CR
Leunen 2004	76	+/+	pierwsza linia	letrozol 2,5 mg dziennie	36	36	PR
Leiser 2004	48	+/+	druga linia	anastrozol 1 mg dziennie + octan megestrolu	~76>	48	PR
Brechot 2007	brak danych	+/+	pierwsza linia	brak danych	168>	24	CR
Krauss 2007	36	+/+	pierwsza linia	letrozol 2,5 mg dziennie	183	39	PR
Alkasi 2009	28	+/+	druga linia	anastrozol 1 mg dziennie	252>	108	CR
Tzakas 2009	48	n/a	druga linia	letrozol 2,5 mg dziennie	49>	39>	PR
Somoye 2009	brak danych	-/-	druga linia	anastrozol	29>	29>	SD
Shoji 2010	34	+/+	druga linia	anastrozol 1 mg dziennie	253	9	PR

Tabela 14 Wyniki serii przypadków oraz badań retrospektywnych opisujących podanie AI pacjentom z ESS

Badanie	Wiek pacjenta	ER/PR	Linia leczenia	Interwencja	Czas przeżycia (msc)	Czas odpowiedzi (msc)	Punkt końcowy
Pink 2006	63	+/+	druga linia	letrozol 2,5 mg dziennie	42>	37	PR
	55	+/+	pierwsza linia	letrozol 2,5 mg dziennie	184>	9	PR
	39	+/+	pierwsza linia	letrozol 2,5 mg dziennie	71>	10	PR
	67	+/+	druga linia	letrozol 2,5 mg dziennie	36>	n/a	PD
	47	+/+	pierwsza linia	letrozol 2,5 mg dziennie	164>	3	PR
Landerat 2008	54	n/a	trzecia linia	brak danych	84		brak danych

Badanie	Wiek pacjenta	ER/PR	Linia leczenia	Interwencja	Czas przeżycia (msc)	Czas odpowiedzi (msc)	Punkt końcowy
	45	n/a	trzecia linia	brak danych	240		brak danych
Dahhan 2009	85	n/a	druga linia	letrozol 2,5 mg dziennie	48>	0	PD
	48	n/a	pierwsza linia	letrozol 2,5 mg dziennie	64>	4	PR
	38	-/-	druga linia	letrozol 2,5 mg dziennie	114>	6	PR
Ioffe 2009	brak danych	+/+	pierwsza linia	letrozol		88	CR
	brak danych	+/+	druga linia	letrozol		124	PR
	brak danych	n/a	pierwsza linia	letrozol		53	PR
Altman 2012	28	+/-	druga linia	anastrozol 1 mg dziennie	150>	70>	SD
	37	+/+	druga linia	anastrozol 1 mg dziennie	60>	brak danych	SD
	42	?/+	druga linia	anastrozol 1 mg dziennie	33>	1,5	PD
				eksemestan 25 mg dziennie		6>	PR
	44	n/a	druga linia	anastrozol 1 mg dziennie	31>	16	SD
				letrozol 2,5 mg dziennie		10>	SD

6.1.2.2. Mięsak gładkokomórkowy

Autorzy przeglądu wśród pacjentów TBCC odnaleźli 3 przypadki leczenia LMS przy zastosowaniu AI w latach 2000-2010. Średni czas stosowania AI wynosił 4,2 miesiące. Średnia wartość przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 44,3 miesiące. Wszystkie pacjentki na początku przeszły histerektomię brzuszną, a następnie pierwszą linią HTH był anastrozol, podawany w dawce 1 mg dziennie (u jednej pacjentki zamieniono na letrozol (2,5 mg dziennie) ze względu na retencję płynów).

W wyniku przeszukiwania literatury autorzy przeglądu Altman 2012 odnaleźli 1 opis przypadku (1 pacjent) oraz 2 badania retrospektywne opisujące podanie AI u osób z LMS. W sumie populacja wyniosła 45 osób u których zaraportowano punkt końcowy:

- u żadnej pacjentki nie odnotowano odpowiedzi całkowitej (CR – ang. *complete response*)
- u pięciu (11%) pacjentek odnotowano odpowiedź częściową (PR – ang. *partial response*)
- u osiemnastu (40%) pacjentek odnotowano stabilizację rozwoju nowotworu (SD – ang. *stable disease*)
- u dwudziestu dwóch (49%) pacjentek odnotowano progresję choroby (PD – ang. *progressive disease*)

Na podstawie tych badań autorzy przeglądu oszacowali, że współczynnik odpowiedzi ogólnej (ORR – ang. *overall response rate*) przy stosowaniu AI w LMS wyniósł 11%.

Tabela 15 Wyniki badań w których zastosowano AI u pacjentów z LMS

Badanie	ilość pacjentów oraz obecność receptorów ER/PR	Interwencja	Czas przeżycia (msc)	Czas odpowiedzi (msc)	Punkt końcowy
Hardman 2007	+/+	anastrozol 1 mg dziennie	48+	12>	PR
Ioffe 2009	4 pacjentów +/+	letrozol lub anastrozol	brak danych	18-72	NED
	3 pacjentów +/-	letrozol		30-40	SD
O'Cearbhaill 2010	23 pacjentów +/+ 5 pacjentów -/- 3 pacjentów -/?	74% pacjentów przyjmowało letrozol 21% pacjentów przyjmowało anastrozol 6% pacjentów przyjmowało eksemestan	średnia wartość PFS = 2,9 (95% CI: 1,8-5,1)	brak danych	PR zaraportowano u 3/34 pacjentów (9%) SD zaraportowano u 11/34 pacjentów (32%) PD zaraportowano u 20/34 pacjentów (59%)
Altman 2012	+/-	anastrozol 1 mg dziennie	43	0,7	wynik paliatywny
	+/-	anastrozol 1 mg dziennie	68+	5>	SD
	+/+	anastrozol 1 mg dziennie	22+	8	PD
		letrozol 2,5 mg dziennie		4>	

6.1.3. Bezpieczeństwo

Tabela 16 Działania niepożądane letrozolu na podstawie CHPL

Zakres oraz częstość występowania	Działanie niepożądane
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
niezbyt często	zakażenia układu moczowego
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):	
niezbyt często	ból nowotworowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	
niezbyt często	leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	
Często:	brak łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy
niezbyt często	obrzęki ogólne
Zaburzenia psychiczne:	
często	depresja
niezbyt często	lęk w tym nerwowość i drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego:	
Często:	bóle głowy, zawroty głowy
Niezbyt często:	senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, nieprawidłowe odczuwanie bodźców w tym parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, udar naczyniowo-mózgowy
Zaburzenia oka:	
Niezbyt często:	zaćma, podrażnienie oka, zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca:	
Niezbyt często:	kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe:	
Niezbyt często:	zakrzepowe zapalenie żył w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich, nadciśnienie, niedokrwienie mięśnia sercowego
Rzadko:	zator płuc, zakrzepica tętnic, udar niedokrwienny mózgu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	
Niezbyt często:	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit:	
Często:	nudności, wymioty, niestrawność, zaparcie, biegunka
Niezbyt często:	ból brzucha, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
Bardzo często	zwiększona potliwość
Często:	łysienie, zwiększona potliwość, wysypka (w tym: wysypka rumieniowa i wysypka plamisto-grudkowa, przypominająca zmiany łuszczykowe, pęcherzykowa)
Niezbyt często:	świąd, suchość skóry, pokrzywka
Nieznana	reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	
Często:	bóle kostno-mięśniowe (w tym: bóle mięśni, kości i stawów)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	

w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 (nowotwory złośliwe trzonu macicy, nieokreślone)

Zakres oraz częstość występowania	Działanie niepożądane
Niezbyt często:	zwiększenie częstości oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:	
Niezbyt często:	krwawienia z dróg rodnych, obfite białe upławy, suchość pochwy, bóle piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	
Bardzo często:	uderzenia gorąca
Często:	uczucie zmęczenia w tym astenia, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe
Niezbyt często:	gorączka, suchość śluzówek, pragnienie
Badania diagnostyczne	
Często:	zwiększenie masy ciała
Niezbyt często:	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferaz

W przeglądzie *Altman 2012* autorzy zanotowali, że u pacjentek z ESS stosujących AI działania niepożądane występowały rzadko. Najczęściej raportowane to: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęki, przybieranie na wadze, uderzenia gorąca i nagłe zmiany nastroju.

W przeglądzie *Altman 2012* autorzy zanotowali, że u pacjentek z LMS stosujących AI działania niepożądane najczęściej raportowane to: retencja płynów, przybieranie na wadze, zmęczenie.

6.1.4. Inne odnalezione informacje

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania letrozolu, przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia danych z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania letrozolu w leczeniu nowotworów złośliwych trzonu macicy.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Imię i nazwisko	Stanowisko
prof. dr med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy ds. Onkologii Klinicznej	Finansowanie letrozolu może być rozważane jedynie w przypadku podścieliskowego mięsaka macicy o dobrym zróżnicowaniu histologicznym z ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych. Letrozolu nie porównano bezpośrednio z innymi metodami leczenia hormonalnego (np. analogi gonadoliberyny lub progestageny) i finansowanie przedmiotowej technologii ma niewielkie uzasadnienie.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 02.10.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: „letrozol w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9” – nowotwór złośliwy trzonu macicy, nieokreślone.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 06.11.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13.

Problem zdrowotny

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest zaliczany do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 65%). Częstość zachorowań w Polsce wzrasta — w ostatnich latach rejestruje się około 4800 nowych zachorowań rocznie na tego raka (standaryzowany współczynnik zachorowalności — ok. 14,5/100 000). Każdego roku w Polsce na raka trzonu macicy umiera około 950 chorych (standaryzowany współczynnik zgonów — ok. 2,5/100 000). Większość zachorowań występuje u kobiet po menopauzie (75%).

W etiologii podstawowe znaczenie ma nadmierne pobudzenie przez estrogeny bez przeciwstawnego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika (ziarniszcak, drobnotorbielkowe zwyrodnienie jajników), rodzinne występowanie raka piersi, endometrium i jelita grubego.

Postępowaniem z wyboru u chorych na raka trzonu macicy jest leczenie chirurgiczne. Aby ustalić zaawansowanie choroby, niezbędne jest wykonanie laparotomii lub laparoskopii, a terapia uzupełniająca zależy od stopnia klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej. Podstawą zastosowania leczenia uzupełniającego jest — oprócz stopnia zaawansowania i zróżnicowania nowotworu — ocena stwierdzonych w wyniku operacji czynników niekorzystnego rokowania (wysokiego ryzyka nawrotu), do których — poza szczególnymi postaciami histologicznymi (rak jasnokomórkowy, rak surowiczny brodawczakowaty) oraz niską dojrzałością nowotworu — należą: wiek chorej > 70 lat, inwazja przestrzeni naczyń limfatycznych, wielkość guza i lokalizacja w dolnej części jamy macicy.

Alternatywne technologie medyczne

Według zaleceń PUO 2011 u pacjentów z nowotworem trzonu macicy w zakresie hormonoterapii podaje się najczęściej octan medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg) i megestrol (dobowa dawka 160 mg). Stosowanie wyższych dawek octanu medroksyprogesteronu nie ma uzasadnienia. Alternatywnym postępowaniem jest podawanie tamoksyfenu (dobowa dawka 40 mg) w skojarzeniu z octanem medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg).

W opinii Krajowego Konsultanta ds. Onkologii Klinicznej świadczeniami alternatywnymi do letrozolu we wskazaniu nowotwór trzonu macicy były: octan megestrolu i goserelina.

Efektywność kliniczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny *Altman* 2012 zawierający pozostałe odnalezione badania spełniające kryteria wyszukiwania.

Podścieliskowy mięsak endometrium (ESS)

Autorzy przeglądu wśród pacjentów TBCC odnaleźli 4 przypadki leczenia ESS przy zastosowaniu AI w latach 2000-2010. Średni czas stosowania AI wynosił 29,2 miesiące. Średnia wartość przeżycia całkowitego wyniosła 69,9 miesięcy. Wszystkie pacjentki na początku przeszły histerektomię brzuszna, a następnie pierwszą linią HTH był octan megestrolu, który został zamieniony na anastrozol ze względu na działania niepożądane (uderzenia gorąca, przybieranie na wadze, opuchliznę).

W wyniku przeszukiwania literatury autorzy przeglądu *Altman* 2012 odnaleźli 10 opisów przypadków (11 pacjentów) oraz 4 badania retrospektywne opisujące podanie AI u osób z ESS. Po wykluczeniu opisów przypadków z powodu możliwej stronniczości raportowania, pozostało 17 pacjentów. Spośród nich u 15 zaraportowano punkt końcowy:

- u jednej (7%) pacjentki odnotowano odpowiedź całkowitą (CR – ang. *complete response*)
- u dziewięciu (60%) pacjentek odnotowano odpowiedź częściową (PR – ang. *partial response*)
- u trzech (20%) pacjentek odnotowano stabilizację rozwoju nowotworu (SD – ang. *stable disease*)
- u trzech (20%) pacjentek odnotowano progresję choroby (PD – ang. *progressive disease*)

Na podstawie tych badań autorzy przeglądu oszacowali, że współczynnik odpowiedzi ogólnej (ORR – ang. *overall response rate*) przy stosowaniu AI w ESS wyniósł 67%.

Mięsak gładkokomórkowy (LMS)

Autorzy przeglądu wśród pacjentów TBCC odnaleźli 3 przypadki leczenia LMS przy zastosowaniu AI w latach 2000-2010. Średni czas stosowania AI wynosił 4,2 miesiące. Średnia wartość przeżycia całkowitego wyniosła 44,3 miesięcy. Wszystkie pacjentki na początku przeszły histerektomię brzuszna, a następnie pierwszą linią HTH był anastrozol, podawany 1 mg dziennie (u jednej pacjentki zamieniono na letrozol (2,5 mg dziennie) ze względu na retencję płynów).

W wyniku przeszukiwania literatury autorzy przeglądu *Altman* 2012 odnaleźli 1 opis przypadku (1 pacjent) oraz 2 badania retrospektywne opisujące podanie AI u osób z LMS. W sumie populacja wyniosła 45 osób u których zaraportowano punkt końcowy:

- u żadnej pacjentki nie odnotowano odpowiedzi całkowitej (CR – ang. *complete response*)
- u pięciu (11%) pacjentek odnotowano odpowiedź częściową (PR – ang. *partial response*)
- u osiemnastu (40%) pacjentek odnotowano stabilizację rozwoju nowotworu (SD – ang. *stable disease*)
- u dwudziestu dwóch (49%) pacjentek odnotowano progresję choroby (PD – ang. *progressive disease*)

Na podstawie tych badań autorzy przeglądu oszacowali, że współczynnik odpowiedzi ogólnej (ORR – ang. *overall response rate*) przy stosowaniu AI w LMS wyniósł 11%.

Bezpieczeństwo stosowania

W przeglądzie *Altman* 2012 autorzy zanotowali, że u pacjentek z ESS stosujących AI działania niepożądane występowały rzadko. Najczęściej raportowane to: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęki, przybieranie na wadze, uderzenia gorąca i nagłe zmiany nastroju. U pacjentek z LMS stosujących AI działania niepożądane najczęściej raportowane to: retencja płynów, przybieranie na wadze, zmęczenie.

W charakterystykach produktów leczniczych zawierających letrozol jako najczęściej występujące działania niepożądane wymieniono: brak łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy,

depresja, bóle głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, niestrawność, zaparcie, biegunka, łysienie, zwiększona potliwość, wysypka (w tym: wysypka rumieniowa i wysypka plamisto-grudkowa, przypominająca zmiany łuszczycowe, pęcherzykowa), bóle kostno-mięśniowe (w tym: bóle mięśni, kości i stawów), uderzenia gorąca, uczucie zmęczenia w tym astenia, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe, zwiększenie masy ciała.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Wytyczne Alberta Health Services (AHS) z 2013 r. wskazują, że u pacjentów u których nowotwór złośliwy macicy wykazuje ekspresję receptorów estrogenowych oraz/lub progesteronowych, należy rozważyć zastosowanie terapii hormonalnej. Zalecają zastosowanie leku z grupy analogów GnRH (np. leuprorelina, Zoladex) lub AI (np. anastrozol, letrozol) bądź progestagenów (np. octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu).

W artykule European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2012 r., autorzy rekomendują zastosowanie hormonoterapii jedynie w przypadku nowotworów złośliwych macicy pochodzenia endometrialnego. Zalecają głównie progestageny, ale również tamoksyfen oraz AI.

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2012 r. wskazują, że w hormonoterapii raka endometrium zastosowanie mają głównie progestageny, rzadziej podaje się tamoksyfen oraz AI. Nie wykryto różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi lekami, dawkowaniem oraz schematem terapii. Hormonoterapia przy użyciu progestagenów wykazała dobre efekty u pacjentów z nowotworem, który charakteryzował się: ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych, brakiem objawów lub pojedynczymi przerzutami. NCCN rekomenduje zastosowanie:

- pooperacyjnej hormonoterapii u pacjentów z podścieliskowych mięsakiem endometrium (ESS – ang. *endometrial stromal sarcoma*) II-IV stopnia (zazwyczaj octan megestrolu lub medroksyprogesteron)
- hormonoterapii w leczeniu nawrotów oraz nieoperacyjnych ESS

NCCN na podstawie danych niskiej jakości doszło do konsensusu, że można zastosować hormonoterapię w leczeniu podścieliskowego mięsaka endometrium I stopnia (zalecany jest tamoksyfen, analogi GnRH lub AI).

W wytycznych z 2012 r. Polska Unia Onkologii podaje, że u pacjentów z rakiem endometrium w hormonoterapii stosuje się progestageny (octan medroksyprogesteronu lub megestrol). Alternatywnym postępowaniem jest podawanie tamoksyfenu (dobowa dawka 40 mg) w skojarzeniu z octanem medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg).

Status i warunki finansowania w Polsce

Wskazania dla letrozolu w zależności od leku obejmują:

- Leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie we wczesnym stadium inwazyjnego raka piersi z receptorami dla hormonów.
- Przedłużone leczenie uzupełniające hormonozależnego, inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, po uprzednim standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat
- Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, występującej fizjologicznie lub wywołanej sztucznie, u których wystąpił nawrót lub progresja procesu nowotworowego, a które uprzednio były leczone lekami o działaniu antyestrogenowym
- Leczenie neoadjuwantowe HER-2-ujemnego raka piersi z receptorami dla hormonów u kobiet po menopauzie, u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana
- Przedłużenie leczenia uzupełniającego u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po zabiegu chirurgicznym i standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem.
- Przedoperacyjna terapia u kobiet po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi, w celu umożliwienia przeprowadzenia późniejszego zabiegu oszczędzającego u kobiet, które nie były wcześniej rozważane jako kandydatki do chirurgii oszczędzającej. Leczenie po zabiegu chirurgicznym powinno być zgodne ze standardami.

Wszystkie leki będące na liście leków refundowanych i zawierające letrozol są objęte 100 % refundacją (lek dostępny bezpłatnie).

W okresie od stycznia 2012 do czerwca 2013 roku zostały złożone 3 wnioski (w 2012 r. 2, I-VI 2013 r. 1 wniosek) o leczenie letrozolem w rozpoznaniu odpowiadającym kodowi ICD-10 C54.9 w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Wydane zostały 4 zgody (w 2012 r. 2, I-VI 2013 r. 2 wnioski) na łączną kwotę 8 902,48 zł (w 2012 r. 5 309,92 zł, I-VI 2013 r 3 598,56 zł).

8. Piśmiennictwo

1. M. Krzakowski, R. Dziadziuszko, J. Fijuth, K. Herman, J. Jarosz, M. Jarząb, J. Jassem, A. Kawecki, J. Kornafel, D. M. Kowalski, K. Krzemieniecki, M. Litwiniuk, T. Mazurkiewicz, R. Mądry, M. Misiak, S. Nawrocki, W. Polkowski, P. Potemski, M. Rubach, P. Rutkowski, A. Stelmach, P. J. Wysocki. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2011; 266-272
2. A.D. Altman, G.S. Nelson, P. Chu, J. Nation, P. Ghatage. Uterine Sarcoma and Aromatase Inhibitors. Tom Baker Cancer Centre Experience and Review of the Literature. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 1006-1012.
3. Opinia na temat chemioterapii niestandardowej prof. dr med. Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego ds. Onkologii Klinicznej
4. Rekomendacja nr 38/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Etruzil 2,5 mg x 30 tabl., EAN 5909990710201 we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii.
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Etruzil (letrozol) (dawki i opakowania wymienione poniżej) we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii
6. Alberta Health Services. Uterine sarcoma. Effective date: September 2013. Clinical Practice Guideline Gyne – 007 version 2
7. N. Colombo, E. Preti, F. Landoni, S. Carinelli, A. Colombo, C. Marini, C. Sessa. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi33–vi38, 2013.
8. Uterine Neoplasms. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 3.2012. National Comprehensive Cancer Network, Inc 2012.
9. CHPL Apo Letro
10. CHPL Arogen
11. CHPL Aromek
12. CHPL Clarzole
13. CHPL Etruzil
14. CHPL Femara
15. CHPL Lametta
16. CHPL Letralan
17. CHPL Letromedac
18. CHPL Letrozole Acord
19. CHPL Letrozole Aromex
20. CHPL Letrozole Bluefish
21. CHPL Lortanda
22. CHPL Lostar
23. CHPL Symletrol

9. Spis tabel

Tabela 1 Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (1971 r.) dla chorych leczonych wyłącznie napromienianiem	7
Tabela 2 Chirurgiczno-patologiczna klasyfikacja stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO (2009 r.)	7
Tabela 3 Lista leków refundowanych zawierających odnalezione komparatory dla letrozolu we wskazaniu ICD-10 C54.9. Wyciąg z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r.	10
Tabela 4 Liczba wniosków oraz zgód na leczenie letrozolem we wskazaniu ICD-10 C54.9.....	11
Tabela 5 Zarejestrowane wskazania dla leków zawierających letrozol oraz będących w wykazie leków refundowanych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013	13
Tabela 6 Wskazania objęte refundacją dla leków zawierających letrozol będących w wykazie leków refundowanych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r.....	15
Tabela 7. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .	15
Tabela 8 Stanowiska ekspertów klinicznych	16
Tabela 9 Wykaz obecnie refundowanych leków zawierających letrozol, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.....	19
Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu badań.....	20
Tabela 11 Charakterystyka przeglądu <i>Altman</i> 2012	20
Tabela 12 Wyniki opisów przypadków pacjentów z ESS leczonych AI	21
Tabela 13 Wyniki serii przypadków oraz badań retrospektywnych opisujących podanie AI pacjentom z ESS	22
Tabela 14 Wyniki badań w których zastosowano AI u pacjentów z LMS	24
Tabela 15 Działania niepożądane letrozolu na podstawie CHPL	25
Tabela 16 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (Ovid). Ostatnie wyszukiwanie 23.12.2013.....	33
Tabela 17 Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (Ovid). Ostatnie wyszukiwanie 23.12.2013	33
Tabela 18 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane. Ostatnie wyszukiwanie 23.12.2013	33

10. Załączniki

Pubmed

Tabela 17 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (Ovid). Ostatnie wyszukiwanie 23.12.2013

#	Searches	Results
1	letrozole.mp. or exp letrozole/	1960
2	letrozol* or cgs 20267 or cgs20267 or femar or femara or L02BG04 or Letoval. kw,ti,ab.	1986
3	1 or 2	1986
4	uterus.mp. or exp uterus/	122554
5	uter*.kw,ab,ti.	149015
6	4 or 5	195258
7	3 and 6	128

EMBASE

Tabela 18 Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (Ovid). Ostatnie wyszukiwanie 23.12.2013

#	Searches	Results
1	letrozole.mp. or exp letrozole/	7119
2	letrozol* or cgs 20267 or cgs20267 or femar or femara or L02BG04 or Letoval. kw,ti,ab.	7143
3	1 or 2	7143
4	uterus.mp. or exp uterus/	120726
5	uter*.kw,ab,ti.	128737
6	4 or 5	171227
7	3 and 6	530

Cochrane

Tabela 19 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane. Ostatnie wyszukiwanie 23.12.2013

#	Searches	Results
1	letrozol* or cgs 20267 or cgs20267 or femar or femara or L02BG04 or Letoval	498
2	MeSH descriptor: [Uterus] explode all trees	2437
3	uter*	9169
4	#2 or #3	9674
5	#4 and #1	31