



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Etruzil (letrozol)
we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie
hormonoterapii
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-11/2012

Data ukończenia: 01.08.2012r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	TAK	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	TAK	brak deklaracji	TAK
[REDACTED]	NIE	nd	nd

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

Ustawa o refundacji – ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Wykaz oznaczeń

Kolorem żółtym oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

Kolorem błękitnym oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku.....	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	13
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	13
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	13
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	17
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	17
3.3. Efektywność kliniczna– ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	22
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	22
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	30
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	39
4. Ocena analizy ekonomicznej.....	41
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	41
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	42
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	49
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	49
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	49
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	51
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	60
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	60

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	63
7. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	65
7.1. Rekomendacje kliniczne	65
7.2. Rekomendacje refundacyjne.....	66
7.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	66
8. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	67
9. Opinie ekspertów.....	68
10. Kluczowe informacje i wnioski	69
11. Źródła.....	73
12. Załączniki	77

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

09.05.2012, MZ-PLA-460-12525-159/KKU/12

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

16.08.2012

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Etruzil 2,5 mg x 30 tabl., kod EAN 5909990710201

Wnioskowane wskazanie: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

██████████

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne:

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**Wnioskodawca:**

EGIS Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
H-1165 Budapeszt, Węgry

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

EGIS Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapeszt
Węgry

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. +PHARMA ARZNEIMITTEL GMBH, AUSTRIA
2. ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
3. ACTAVIS GROUP PTC EHF, NORWEGIA
4. ALFRED E.TIEFENBACHER GMBH&CO.KG, NIEMCY
5. APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
6. ARROW POLAND S.A., POLSKA
7. BIOGENED S.A., POLSKA
8. BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, SZWECJA
9. CELON PHARMA SP. Z .O.O., POLSKA
10. EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
11. GEDEON RICHTER PLC., WĘGRY
12. GENTHON BV, HOLANDIA
13. HELM AG, NIEMCY
14. HIKMA PHARMACEUTICA (PORTUGAL) S.A., PORTUGALIA
15. ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
16. MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
17. MEDICAMENTA A.S., CZECHY
18. NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
19. NUCLEUS EHF, ISLANDIA
20. ORION CORPORATION, FINLANDIA
21. RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA
22. REG EUROPE S.A.R.L., BRAK DANYCH
23. REGIONMEDICA GMBH, NIEMCY
24. SANDOZ B.V., HOLANDIA
25. SANDOZ GMBH, NIEMCY
26. SANOFI AVENTIS SP. Z O.O., POLSKA
27. STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
28. SYNTHON B.V., HOLANDIA
29. TABUK POLAND SP. Z O.O., POLSKA
30. TECNIMEDE-SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A., PORTUGALIA
31. TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
32. VIPHARM S.A., POLSKA
33. WEST PHARMA - PRODUCOES DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS S.A, PORTUGALIA
34. ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. +PHARMA ARZNEIMITTEL GMBH, AUSTRIA
2. ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
3. ACTAVIS GROUP PTC EHF, NORWEGIA
4. ADAMED SP.Z O.O., POLSKA
5. APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
6. ARROW POLAND S.A., POLSKA
7. AS GRINDEX, CYPR
8. ASTRAZENECA UK LTD, WIELKA BRYTANIA
9. BIOGENED S.A., POLSKA
10. BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, SZWECJA
11. BMM PHARMA AB, SZWECJA
12. EBWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
13. EGIS PHARMACEUTICALS LTD., WĘGRY
14. EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
15. GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA
16. HELM AG, NIEMCY
17. HEXAL POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
18. ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
19. JACOBSEN PHARMA A/S, DANIA
20. LEIRAS OY, FINLANDIA
21. MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
22. NICHE GENERICS LIMITED, WIELKA BRYTANIA
23. NORTON HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
24. NOVISIS PHARMA LTD, CYPR
25. ORION CORPORATION, FINLANDIA
26. PHARMASWISS SP. Z O.O., POLSKA
27. PHAROS- PHARMACEUTICAL ORIENTED SERVICES LTD, GRECJA
28. RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA
29. RATIOPHARM GMBH, NIEMCY
30. REGIOMEDICA GMBH, NIEMCY
31. SANDOZ GMBH, AUSTRIA
32. STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
33. SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
34. SYNTHON B.V., HOLANDIA
35. TEMAPHARM SP. Z O.O., POLSKA
36. TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
37. TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
38. US PHARMACIA SP. Z O.O., POLSKA
39. VIPHARM S.A., POLSKA
40. ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
41. ZENTIVA K.S., CZECHY

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 09.05.2012 r., znak MZ-PLA-460-12525-159/KKU/2012, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Etruzil 2,5 mg x 30 tabl., kod EAN 5909990710201 we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii.

Pismem z dnia 03.04.2012 r., przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego, firma EGIS Polska, przesłał do AOTM wniosek złożony do Ministerstwa Zdrowia wraz z następującymi analizami HTA:

- Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie. [REDACTED]
 - Przegląd systematyczny badań klinicznych. Analiza kliniczna produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) stosowanego w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie. [REDACTED]
 - Analiza ekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie w warunkach polskich. [REDACTED]
 - Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie w warunkach polskich. [REDACTED]
- [REDACTED] Analiza racjonalizacyjna. Finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie w warunkach polskich. [REDACTED]

W związku z przedłożeniem przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w rozporządzeniu 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 spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, pismem z dnia 12.06.2012 r., znak AOTM-OT-4350-11(11)/[REDACTED]/2012, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych.

Pismem z dnia 15.06.2012 r., znak MZ-PLR-460-15740-1/KB/12, Ministerstwo Zdrowia przekazało przedstawicielowi Podmiotu Odpowiedzialnego, celem uzupełnienia, uwagi przekazane przez Prezesa AOTM pismem z dnia 12.06.2012 r., znak AOTM-OT-4350-11(11)/[REDACTED]/2012.

Pismem z dnia 16.07.2012r. (otrzymany dnia 18.07.2012r.), znak MZ-PLR-460-15895-4/KWA/12, Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji, uzupełnione analizy HTA. W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Preparat Etruzil (letrozol) jest przedmiotem oceny Agencji po raz pierwszy.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu były dwie technologie medyczne – Arimidex (anastrozol) i Egistrozol (anastrozol).

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Anastrozol		
Arimidex	Stanowisko RK nr 26/08/2009 z dnia 6 kwietnia 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie ze środków publicznych anastrozolu (Arimidex®) w leczeniu wspomagającym pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu najtańszego odpowiednika w tej grupie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Anastrozol, w porównaniu do tamoksyfenu, okazał się skuteczniejszy w pierwszym rzucie terapii adiuwantowej w raku piersi, istotnie wydłużając czas przeżycia bez objawów choroby i czas do wystąpienia wznowy, ale jednocześnie nie poprawiał ogólnego przeżycia ani jakości życia leczonych pacjentów. Ponadto, stosowanie anastrozolu wiąże się z istotnie częstszymi i cięższymi działaniami niepożądanymi. Arimidex® jest najdroższym preparatem w swojej grupie, wielokrotnie bardziej kosztownym od tamoksyfenu, co nie znajduje uzasadnienia w zdecydowanie lepszym profilu efektywności klinicznej, ani - tym bardziej - w profilu bezpieczeństwa.</p>
Egistrozol	Stanowisko RK nr 53/16/2010 z dnia 23 sierpnia 2010 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku leku Egistrozol® (anastrozol) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, wczesnego hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W sensie formalnym, Egistrozol® nie różni się istotnie od innego preparatu anastrozolu, opiniowanego pozytywnie przez Radę, ale jest od niego tańszy, wobec czego powinien być dostępny na podobnych zasadach.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

„Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Jednocześnie jest przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet. Od początku lat 60, obserwuje się w naszym kraju rosnącą umieralność na ten nowotwór.” [1]

Epidemiologia

Według Krajowego Rejestru Nowotworów, wśród kobiet, w 2009 roku stwierdzono w Polsce 15752 nowych zachorowań na raka piersi (wskaźnik struktury — 22,8 %). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł w 2009 roku 50,4/100 000. W 2009 roku zarejestrowano 5242 zgony z powodu raka piersi (wskaźnik struktury — 12,8 %). Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w 2009 roku 14,1/100 000. [2]

Etiologia i patogenezę

„Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. Najważniejszymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka piersi są:

-
- płeć żeńska,
 - starszy wiek,
 - pierwsza miesiączka we wczesnym wieku,
 - menopauza w późnym wieku,
 - późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka,
 - długotrwała hormonalna terapia zastępcza,
 - ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego,
 - niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi,
 - rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku,
 - nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2).

Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie różnych metod statystycznych, z których najbardziej znana jest skala ryzyka Gail'a (Gail model). Uwzględnia ona następujące czynniki: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek. Głównym zastosowaniem tej metody jest kwalifikacja kobiet do działań zapobiegawczych." [1]

Klasyfikacja

W celach terapeutycznych w praktyce klinicznej stosuje się następujący podział nowotworów piersi:

- przedinwazyjne (stopień 0),
 - DCIS – rak przewodowy in situ,
 - LCIS – rak zrazikowy in situ,
- inwazyjne o zaawansowaniu miejscowo-regionalnym,
 - operacyjne (stopień I,II i część chorych w stopniu IIIA),
 - nieoperacyjne (część chorych w stopniu IIIA i chore w stopniu IIIB),
- uogólnione (stopień IV). [1]

Leczenie i cele leczenia

„Ogólną zasadą postępowania terapeutycznego w przypadkach przedinwazyjnego raka przewodowego (DCIS) i inwazyjnego raka piersi o wczesnym zaawansowaniu jest pierwotne leczenie chirurgiczne, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią (RTH) i/lub leczeniem systemowym. W przypadkach dużego zaawansowania miejscowo-regionalnego leczenie chirurgiczne i/lub napromienianie jest poprzedzone leczeniem systemowym (CTH i/lub HTH), natomiast w uogólnionej chorobie główną metodą jest leczenie systemowe." [1]

Istotnym kryterium decydującym o wyborze metody leczenia systemowego jest przewidywana wrażliwość na leczenie hormonalne. Kwalifikacja do systemowego leczenia uzupełniającego chorych na raka piersi jest uzależniona od przynależności do jednej z grup ryzyka nawrotu choroby (niskiego, pośredniego, wysokiego).

W zależności od stopnia ekspresji receptorów ER i PgR oraz innych czynników, takich jak na przykład nadekspresja HER2, chore dzieli się na 3 kategorie:

- wysoka wrażliwość na hormonoterapię (HR+); większość komórek guza zawiera receptory steroidowe,
- niepełna wrażliwość na hormonoterapię (HR+/-); niższa ekspresja receptorów steroidowych lub brak ekspresji jednego z receptorów,
- brak wrażliwości na hormonoterapię (HR-); guz nie zawiera receptorów steroidowych [1].

Spośród farmakologicznych metod hormonoterapii raka piersi w praktyce klinicznej wykorzystywane są głównie: selektywne modulatory receptora estrogenowego – SERM (tamoksyfen, toremifen, fulwestrant),

inhibitory aromatazy (niesteroidowe – anastrozol i letrozol, steroidowe – eksemestan), analogi gonadoliberyny [GnRH (goserelina, leuprolid)], progestageny (megestrol, medroksyprogesteron).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa,	Etruzil, 2,5 mg, tabletki powlekane
Kod EAN	5909990710201
Kod ATC	L02BG04
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane
Substancja czynna	Letrozol
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazę poprzez kompetycyjne wiązanie się z hemem cytochromu P450 aromatazy prowadząc do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których jest obecny.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Narodowa
Podmiot posiadający zezwolenie na dopuszczenie do obrotu	EGIS Pharmaceuticals PLC Keresztúri út 30-38 1106 Budapeszt, Węgry
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	22/05/2009
Wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie we wczesnym stadium zaawansowania raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, - przedłużone leczenie uzupełniające hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez pięć lat, - leczenie pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym hormonozależnym rakiem piersi, - leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie naturalnej lub wywołanej sztucznie, leczonych wcześniej antyestrogenami, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby.
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka letrozolu wynosi 2,5 mg raz na dobę.</p> <p>W przypadku osób w podeszłym wieku modyfikacja dawki leku nie jest konieczna. Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentek z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny jest większy, niż 30 ml/min.</p> <p>Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentek z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny mniejszym, niż 30 ml/min oraz pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby.</p>
Przeciwwskazania	- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii

Organizacja, rok (Kraj)	Rekomendowane interwencje
PUO 2011 (Polska)	W pooperoacyjnej HTH stosuje się kilka leków, a ich wybór zależy przede wszystkim od stanu menopauzalnego chorej. Do leczenia tamoksyfenem kwalifikują się wszystkie chore z ekspresją ER i/lub PgR, niezależnie od wieku i stanu menopauzalnego. Leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy – anastrozolem, letrozolem – lub steroidowym inhibitorem – eksemestanem może być stosowane wyłącznie u kobiet po menopauzie (chore do 60 rż., u których menopauza wystąpiła w ciągu ostatniego roku lub w związku z CTH – konieczność biochemicznej weryfikacji stanu hormonalnego). [4]
ESMO 2011 (Europa)	U kobiet po menopauzie inhibitory aromatazy mogą być używane od początku terapii uzupełniającej przez 5 lat (...) lub mogą być przepisane jako przedłużenie terapii po 2-3 latach tamoksyfenu . W przypadku pacjentów leczonych tamoksyfenem zaleca się zmianę na IA po 2-3 latach leczenia. U pacjentów, którzy ukończyli 5-letnie leczenie tamoksyfenem zaleca się zastosowanie IA przez 2-5 lat. [5]
NCI 2011 (USA)	Inhibitory aromatazy są terapią uzupełniającą pierwszego rzutu dla kobiet po menopauzie, jednakże z powodu braku dowodów świadczących o przewadze inhibitorów aromatazy w odniesieniu do przeżycia, tamoksyfen pozostaje nadal rozsądną alternatywną leczeniem raka piersi. [6]
NCCN 2011 (USA)	W przypadku kobiet po menopauzie chorych na raka piersi zaleca się stosowanie inhibitorów aromatazy przez 5 lat (według ekspertów trzy selektywne inhibitory aromatazy: anastrozol, letrozol i eksemestan wykazały w badaniach podobną skuteczność w leczeniu nowotworów i profil bezpieczeństwa). Pacjentki, które miały przeciwwskazania do stosowania inhibitorów aromatazy lub wykazywały nietolerancję w stosunku do tej grupy leków powinny przyjmować tamoksyfen przez okres 5 lat. Ponadto leczenie inhibitorami aromatazy we wskazaniu leczenia uzupełniającego zalecane jest w ramach leczenia sekwencyjnego tj. tamoksyfen przez 2-3 lata, następnie inhibitory aromatazy do pełnych 5 lat terapii lub odwrotnie bądź w schemacie leczenia przedłużonego – tamoksyfen przez 4,5-6 lat, a następnie inhibitory aromatazy przez 5 lat. [7]
ASCO 2010 (USA)	Rekomendowane jest użycie inhibitorów aromatazy w terapii uzupełniającej hormonozależnego raka piersi, jako leczenia pierwszego rzutu / terapii sekwencyjnej (w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby) lub przedłużenia terapii tamoksyfenem . [8]
KCE 2010 (Belgia)	Kobiety po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi powinny stosować hormonoterapię uzupełniającą przy użyciu jednej z opcji: tamoksyfen (5 lat); anastrozol (5 lat) lub letrozol (5 lat); tamoksyfen (2-3 lata) a następnie inhibitor aromatazy (tak długo aby sumaryczny czas hormonoterapii wynosił 5 lat); inhibitor aromatazy (2 lata) a następnie tamoksyfen (tak długo aby sumaryczny czas hormonoterapii wynosił 5 lat). [9]
SEOM 2010 (Hiszpania)	Tamoksyfen jest standardową terapią uzupełniającą stosowaną w przypadku raka piersi, jednakże inhibitory aromatazy są skuteczniejsze w odniesieniu do redukcji ryzyka odległego nawrotu choroby. Zaleca się stosowanie anastrozolu, letrozolu , a w ostatnim czasie także eksemestanu jako leczenia uzupełniającego przez okres 5 lat. Anastrozol lub eksemestan są także rekomendowane jako terapia sekwencyjna, uzupełniająca po 2-3 latach leczenia tamoksyfenem. Uzupełniająca terapia za pomocą letrozolu może być stosowana po 5 latach leczenia adjuwantowego tamoksyfenem. [10]
NICE 2009 (Wlk. Brytania)	Kobiety po menopauzie z wczesnym (operacyjnym), hormonozależnym rakiem piersi, które nie znajdują się w grupie niskiego ryzyka (przewidywane 10-letnie przeżycie wynosi w tej grupie od 93-96% pacjentów) powinny stosować inhibitor aromatazy – anastrozol lub letrozol – jako początkową terapię uzupełniającą. Jeśli jednak występują przeciwwskazania lub inhibitor aromatazy jest źle tolerowany, wtedy powinno się zastosować tamoksyfen . U kobiet z inwazyjnym hormonozależnym (ER+) rakiem piersi po 5-letnim leczeniu tamoksyfenem powinno się zaproponować dodatkową 2-3

letnią terapię letrozolem. [11]

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	Tamoksyfen – 70% Anastrozol – 29% Eksemestan – 1%	Częściowo - stosowanie anastrozolu	Tamoksyfen	Inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol) wydłużają czas wolny od choroby w porównaniu z tamoksyfenem, ale nie powodują wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (w stosunku do leczenia tamoksyfenem)	Tamoksyfen, Anastrozol, letrozol, eksemestan.
[REDACTED]	Tamoksyfen – 60% Anastrozol – 30%	Leczenie hormonalne tamoksyfenem	Leczenie hormonalne tamoksyfenem	Jedną z najbardziej rekomendowanych technologii w tym wskazaniu jest terapia sekwencyjna (tzw. switch) tzn. 2-3 letnia terapia hormonalna tamoksyfenem z następującą terapią inhibitorem aromatazy do pełnego 5-letniego okresu terapii.	Polskie towarzystwo Onkologii Klinicznej rekomenduje zastosowanie inhibitorów aromatazy w tym wskazaniu w przypadku przeciwwskazań do leczenia tamoksyfenem lub wystąpienia jego nieakceptowalnej toksyczności. Dopuszcza także ich stosowanie w innych sytuacjach (terapia I rzutu lub terapia sekwencyjna) pod warunkiem menopauzalnego statusu chorych.

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Anastrozolum	Anastralan, tabl. powł., 1 mg	28 tabl.	5909990670468	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	91,80	110,77	92,87	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	17,9
Anastrozolum	Anastrozol Bluefish, tabl. powł., 1 mg	28 tabl.	5909990802432	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	96,12	115,39	92,87	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	22,52
Anastrozolum	Ansyn, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990635511	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	96,12	115,39	92,87	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	22,52
Anastrozolum	Arimidex, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (blist.)	5909990756711	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	118,8	139,66	92,87	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	46,79
Anastrozolum	Atrozol, tabl. powł., 1 mg	28 tabl.	5909991090029	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	98,17	117,59	92,87	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	24,72
Anastrozolum	Egistrozol, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990082148	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	98,28	117,7	92,87	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	24,83
Anastrozolum	Mamostrol, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990082346	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	104,76	124,64	92,87	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	31,77
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990127412	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	17,28	22,13	14,34	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	7,79
Tamoxifenum	Tamoxifen Sandoz, tabl. powł., 0,02 g	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990331017	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	12,42	16,94	14,34	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,6
Tamoxifenum	Tamoxifen-Ebewe 20, tabl., 20 mg	30 tabl.	5909990722419	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	10	14,34	14,34	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990775316	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	10	14,34	14,34	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy
Tamoksyfen	<ul style="list-style-type: none">- rekomendowany przez PUO, ESMO, SIGN, NCCN, NCI, SEOM, ASCO, NICE, CCO- wskazanie rejestracyjne do stosowania tamoksyfenu u osób dorosłych chorych na raka piersi- istniejącą praktykę kliniczną uwzględniającą stosowanie tamoksyfenu w leczeniu raka piersi- strategię finansowania tamoksyfenu i anastrozolu ze środków publicznych- znaczący udział na polskim rynku sprzedaży (rak piersi)
Anastrozol	<ul style="list-style-type: none">- rekomendowany przez PUO, ESMO, SIGN, NCCN, NCI, SEOM, ASCO, NICE, CCO- wskazanie rejestracyjne do stosowania anastrozolu u osób dorosłych chorych na raka piersi- ukierunkowane wskazanie rejestracyjne jako terapii: uzupełniającej leczenie pierwszego rzutu wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie z obecnością w guzie receptora estrogenowego- podobny mechanizm działania w przypadku anastrozolu jako leku należącego do grupy niesteroidowych, selektywnych inhibitorów aromatazy III generacji- istniejącą praktykę kliniczną uwzględniającą stosowanie anastrozolu w leczeniu raka piersi- strategię finansowania anastrozolu ze środków publicznych- znaczący udział na polskim rynku sprzedaży (rak piersi)

Wybór komparatorów przez Wnioskodawcę jest prawidłowy. Obydwie te substancje mogą być i są stosowane we wnioskowanym wskazaniu.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy, w wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono łącznie 44 opracowania wtórne, w których w większości porównywano łącznie inhibitory aromatazy III generacji (letrozol, anastrozol, eksemestan) z tamoksyfenem lub placebo w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, lub w ramach przedłużonego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat. Ze względu na znaczną liczbę odnalezionych opracowań oraz na fakt, iż większość przeglądów przedstawionych w analizie klinicznej dotyczy innej technologii medycznej niż wnioskowana (inhibitory aromatazy oceniane łącznie), w zestawieniu poniżej uwzględniono jedynie opracowania najbardziej aktualne (rok publikacji 2010 lub 2011).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo letrozolu w leczeniu wczesnego raka piersi w I rzucie hormonoterapii, w porównaniu z tamoksyfenem lub anastrozolem, niemniej nie odnaleziono żadnych dodatkowych opracowań wtórnych.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną letrozolu w leczeniu wczesnego raka piersi w I rzucie hormonoterapii

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Dowsett 2010 [12]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Cancer Research UK, Medical Research Council, National Health Service</p>	<p>Cel: Celem meta-analizy była ocena skuteczności inhibitorów aromatazy w porównaniu do tamoksyfenu w ramach leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, u kobiet z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania</p> <p>Synteza wyników: Ilościowa (meta-analiza)</p> <p>Wyszukiwanie: Przeszukano medyczne bazy danych i rejestry badań klinicznych (nie podano jakie) do grudnia 2008 roku. Uwzględniono randomizowane badania kliniczne, w których stosowano inhibitory aromatazy w porównaniu do tamoksyfenu w ramach leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, u kobiet z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania</p>	<p>Populacja: Pacjentki po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania</p> <p>Interwencje: Inhibitory aromatazy III generacji (letrozol, anastrozol, eksemestan)</p> <p>Komparatory: tamoksyfen, placebo</p> <p>Punkty końcowe: Nawrót choroby Zgon z powodu raka piersi Zgon bez nawrotu Zgony ogółem</p>	<p>Włączone badania: Forbes et al. 2008, Dowsett et al. 2008, anastrozol 1 mg/dobę N=3 125 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=3 116, anastrozol 1 mg/dobę + tamoksyfen 20 mg/dobę N=3 125, Coates et al. 2007, Mouridsen et al. 2009, Viale et al. 2007, letrozol 2,5 mg/dobę N=4 003 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=4 007, Coombes et al. 2007, tamoksyfen 20 mg/dobę, potem eksemestan 25 mg/dobę N=2 362 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=2 380, Jakesz et al. 2005, tamoksyfen 20 mg/dobę, potem anastrozol 1 mg/dobę N=1 618 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=1 606, Boccardo et al. 2005 i 2006, tamoksyfen 20 mg/dobę, potem anastrozol 1 mg/dobę N=223 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=225</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski: <u>Monoterapia</u> Leczenie inhibitorami aromatazy po 5 latach wiązało się z całkowitym zmniejszeniem częstości nawrotów o 2,9% (IA 9.6% vs 12.6% TAM; p<0,000005) oraz umieralności z powodu raka piersi o 1,1% (IA 4,8% vs TAM 5,9%; p=0,05) <u>Leczenie sekwencyjne</u> Leczenie inhibitorami po 3 latach wiązało się z całkowitym zmniejszeniem częstości nawrotów o 3,1% (IA 5.0% vs TAM 8.1%; p<0.000005) oraz umieralności z powodu raka piersi o 0,7% (IA 1.7% vs TAM 2.4%; p=0,01)</p>
<p>Josefsson 2010 [13]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Jean Shanks Foundation Intercalated Grant</p>	<p>Cel: Celem meta-analizy była ocena skuteczności inhibitorów aromatazy w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym,</p>	<p>Populacja: Pacjentki po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania.</p>	<p>Włączone badania: grupa badawcza ATAC Baum et al. 2002 i 2003, Forbes et al. 2008, Buzdar et al. 2003 i 2006, Cuzick et al. 2007, Cella et al. 2006, anastrozol 1 mg/dobę N=3 125 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=3 116, anastrozol 1 mg/dobę + tamoksyfen 20 mg/dobę N=3 125, grupa badawcza BIG 1-98 2009, Thurlimann et al. 2005, Coates et al. 2007, Koeberle et al. 2007, letrozol 2,5 mg/dobę N=4 003 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=4 007,</p>

	<p>sekwencyjnym lub w przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, kobiet po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania</p> <p>Synteza wyników: Ilościowa (meta-analiza)</p> <p>Wyszukiwanie: Przeszukano bazy Medline, EMBASE, CENTRAL w okresie do lutego 2009 roku. Przeszukano również bazy z doniesieniami konferencyjnymi oraz referencje odnalezionych publikacji i Clinical Trial Register. Uwzględniono tylko randomizowane badania kliniczne, w których stosowano inhibitory aromatazy III generacji w porównaniu do tamoksyfenu lub placebo lub braku leczenia w terapii kobiet po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi</p>	<p>Interwencje: Inhibitory aromatazy III generacji (letrozol, anastrozol, eksemestan)</p> <p>Komparatory: tamoksyfen, placebo</p> <p>Punkty końcowe: Przeżycie całkowite Przeżycie wolne od progresji choroby Jakość życia</p>	<p>Coombes et al. 2004, Fallowfield et al. 2006, tamoksyfen 20 mg/dobę, potem eksemestan 25 mg/dobę N=2 362 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=2 380, Jakesz et al. 2009, tamoksyfen 20 mg/dobę, potem anastrozol 1 mg/dobę vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=2 922 (ogółem), Jakesz et al. 2004, tamoksyfen 20 mg/dobę, potem anastrozol 1 mg/dobę N=1 618 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=1 606, Kaufmann et al. 2007, tamoksyfen 20 mg/dobę, potem anastrozol 1 mg/dobę N=489 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=490, Jakesz et al. 2007, tamoksyfen 20 mg/dobę N=406 vs tamoksyfen + aminoglutetymid 500 mg/dobę N=406, potem anastrozol 1 mg/dobę N=387 vs brak leczenia N=469, Boccardo et al. 2006, tamoksyfen 20 mg/dobę, potem anastrozol 1 mg/dobę N=223 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=225, Mamounas et al. 2008, tamoksyfen 20 mg/dobę przez 5 lat, potem eksemestan 25 mg/dobę N=799 vs placebo N=799, grupa badawcza NCIC CTG MA.17 Goss et al. 2003 i 2005, Ingle et al. 2008, Whelan et al. 2005, letrozol 2,5 mg/dobę N=2 593 vs placebo N=2 594</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski: <u>Monoterapia</u> Leczenie inhibitorami aromatazy wiązało się z wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od choroby w porównaniu do tamoksyfenu (HR = 0,89, (95%CI: 0,83; 0,96)). Nie odnotowano różnic odnośnie przeżycia całkowitego (HR = 0,94, (95%CI: 0,82; 1,08)). <u>Leczenie sekwencyjne</u> Leczenie inhibitorami aromatazy wiązało się z wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od choroby w porównaniu do tamoksyfenu (HR = 0,72, (95%CI: 0,63; 0,83)). Przeżycie całkowite uległo wydłużeniu w grupie IA (HR = 0,78, (95%CI: 0,68; 0,91)). <u>Leczenie przedłużone</u> Nie odnotowano różnic odnośnie przeżycia całkowitego (HR = 0,86, (95%CI: 0,79; 1,16)).</p>
<p>Dellapasqua 2010 [14]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak wynagrodzenia</p>	<p>Cel: Celem przeglądu było przedstawienie właściwości farmakodynamicznych, farmakokinetycznych oraz danych przedklinicznych i klinicznych dotyczących efektywności letrozolu</p> <p>Synteza wyników:</p>	<p>Populacja: Pacjentki po menopauzie z rakiem piersi</p> <p>Interwencje: Letrozol</p> <p>Komparatory: tamoksyfen, placebo</p>	<p>Włączone badania: BIG 1-98 (Thurlimann et al. 2005, Coates et al. 2007, Mauriac et al. 2007, Mouridsen et al. 2009), letrozol 2,5 mg/dobę N=4 003 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=4 007, Goss et al. 2003 i 2008, Wasan et al. 2005, letrozol 2,5 mg/dobę N=2 593 vs placebo N=2 594</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski: Letrozol w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego stadium raka piersi oraz w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego stadium raka piersi wykazywał większą skuteczność w zakresie przeżycia wolnego od choroby i mniejszego ryzyka wystąpienia</p>

	<p>Jakościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Przeszukano bazę Medline do listopada 2009 roku. Uwzględniono artykuły dotyczące stosowania letrozolu u pacjentek z rakiem piersi</p>	<p>Punkty końcowe: Przeżycie wolne od progresji choroby Przeżycie całkowite</p>	<p>nawrotów choroby. Letrozol był dobrze tolerowany.</p>
<p>Amir 2011 [15]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Asociación Española Contra el Cáncer and Fondo de Investigaciones Sanitarias</p>	<p>Cel: Celem przeglądu i meta-analizy była ocena toksyczności uzupełniającej terapii endokrynej u kobiet po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi.</p> <p>Synteza wyników: Ilościowa (meta-analiza)</p> <p>Wyszukiwanie: Przeszukano bazy Medline (1996 – kwiecień 2010 roku), EMBASE (1980 – 2010 rok), American Society of Clinical Oncology (2000-2009 rok), San Antonio Breast Cancer Symposium (2000-2009 rok), CENTRAL w okresie do lutego 2009 roku.</p>	<p>Populacja: Pacjentki po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania.</p> <p>Interwencje: Inhibitory aromatazy III generacji (letrozol, anastrozol, eksemestan)</p> <p>Komparatory: tamoksyfen</p> <p>Punkty końcowe: Profil bezpieczeństwa</p>	<p>Włączone badania: Forbes et al. 2008, anastrozol 1 mg/dobę N=3 125 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=3 116, anastrozol 1 mg/dobę + tamoksyfen 20 mg/dobę N=3125, Coates et al. 2007, letrozol 2,5 mg/dobę N=4 003 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=4 007, Coombes et al. 2007, tamoksyfen 20 mg/dobę, potem eksemestan 25 mg/dobę N=2 362 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=2 380, Jakesz et al. 2005, tamoksyfen 20 mg/dobę, potem anastrozol 1 mg/dobę N=1 618 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=1 606, Boccardo et al. 2006, tamoksyfen 20 mg/dobę, potem anastrozol 1 mg/dobę N=223 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=225, Van de Velde et al. 2011, eksemestan 25 mg/dobę, potem eksemestan 25 mg/dobę N=4 904 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=4 875, Aihara et al. 2010, tamoksyfen 20 mg/dobę, potem anastrozol 1 mg/dobę N=354 vs tamoksyfen 20 mg/dobę N=352.</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski: Długie stosowanie inhibitorów aromatazy jest powiązane z większą szansą wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej (OR = 1,26, 95%CI: 1,10; 1,43; NNH = 132) oraz złamań kości (OR = 1,47, 95%CI: 1,34; 1,61; NNH = 46), ale za to z mniejszą szansą wystąpienia zakrzepicy żył (OR = 0,55, 95%CI: 0,46; 0,64; NNH = 79) i nowotworu endometrium (OR = 0,34, 95%CI: 0,22; 0,53; NNH = 258). Po pięciu latach stosowanie IA wiązało się z nieistotnym statystycznie zwiększeniem szansy śmierci bez nawrotów w porównaniu do tamoksyfenu lub leczenia sekwencyjnego (OR = 1,11, 95%CI: 0,98; 1,26, p = 0.09)</p>

W większości opisanych powyżej przeglądów systematycznych inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan) oceniano łącznie. Do wszystkich opracowań włączono między innymi publikacje opisujące duże wielośrodkowe badanie z randomizacją: BIG 1-98, w którym letrozol porównywano z tamoksyfenem, jak również inne badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów aromatazy innych niż letrozol. W związku z powyższymi wnioskami płynącymi z opracowań wtórnych dotyczących innej technologii medycznej niż wnioskowana, stąd nie należy traktować ich jako bezpośredniego dowodu efektywności klinicznej letrozolu we wnioskowanym wskazaniu.

Tylko w jednym odnalezionym opracowaniu wtórnym (Dellapasqua 2010) oceniano letrozol w porównaniu z tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego stadium raka piersi. W analizie uwzględniono tylko jedno badanie kliniczne: BIG 1-98. Niemniej, opracowanie to nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, m. in. ze względu na brak kryteriów selekcji badań, oraz brak oceny wiarygodności wyselekcjonowanych badań.

3.3. Efektywność kliniczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W Przeglądzie Systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- Medline
- EMBASE,
- The Cochrane Library: CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych,
- piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych i wtórnych doniesieniach naukowych,
- konsultacje z ekspertami klinicznymi oraz podmiotem odpowiedzialnym.

Opracowań wtórnych poszukiwano dodatkowo w następujących bazach informacji medycznej:

- The Cochrane Library: CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),
- European Medicines Agency (EMA),
- Health Canada,
- American Society of Clinical Oncology (ASCO),
- European Society of Medical Oncology (ESMO).

Wyszukiwanie przeprowadzone przez wnioskodawcę jest zgodne z wytycznymi Agencji i adekwatne do przedmiotu analizy. Strategia wyszukiwania była odpowiednio czuła, przedział czasowy objęty wyszukiwaniem uwzględniał wszystkie doniesienia opublikowane do 21 stycznia 2012 roku. Zastosowano filtry umożliwiające ograniczenie wyszukiwania tylko do publikacji w językach angielskim, niemieckim, francuskim i polskim oraz odpowiedniego typu badania:

- Medline: badania przeprowadzone na ludziach, RCT, badania porównawcze, badania kliniczne z grupą kontrolną,
- Embase: badania przeprowadzone na ludziach, RCT, badania kliniczne z grupą kontrolną,
- Cochrane: nie stosowano ograniczeń

Przeprowadzone przez Agencję wyszukiwanie własne (data ostatniego wyszukiwania: 28.05.2012r.), potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[REDACTED]	brak	brak
Interwencja	[REDACTED]	brak	nie uwzględniono leczenia sekwencyjnego, które mimo iż nie występuje jako wskazanie rejestracyjne, to może się zdarzyć w praktyce klinicznej, np. z powodu przerwania terapii.
Komparatory	[REDACTED]	brak	
Punkty końcowe	[REDACTED]	brak	brak
Typ badań	[REDACTED]	brak	brak

Inne kryteria	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>	brak	<p>- nie jest jasne jak w praktyce stosowane są dwa ostatnie kryteria, czy w przypadku nieodnalezienia badań z randomizacją które ocenione zostaną na mniej niż dwa punkty w skali Jadad, włączone zostaną badania o niższej wiarygodności, np. bez grupy kontrolnej</p> <p>-nie uwzględniono kryteriów włączenia/wykluczenia dotyczących innych ograniczeń metodologicznych badań, w tym nie podano informacji o sposobie postępowania z badaniami, w których zastosowano grupy krzyżowe (przyczyna wykluczenia badania ALIQUOT),</p> <p>-nie podano informacji o okresie obserwacji, jaki musi być zastosowany w badaniach, aby zostały one uwzględnione w analizie (przyczyna wykluczenia badania ALIQUOT).</p>
---------------	--	------	--

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące letrozol z tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym (BIG 1-98) oraz jedną próbę kliniczną, w której letrozol porównywano z placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (po 5 latach stosowania tamoksyfenu) (NCIC CTG MA .17).

W przedstawionej analizie podano również informację o badaniu klinicznym (FACE) bezpośrednio porównującym letrozol z anastrozolem w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie. Badanie to jest obecnie w trakcie realizacji, a jego wyniki nie zostały dotychczas opublikowane. Ze względu na brak innych badań klinicznych, w których letrozol porównywano z anastrozolem, autorzy analizy poszukiwali również prób klinicznych, w których anastrozol porównywano z tamoksyfenem, celem dokonania porównania pośredniego letrozolu z anastrozolem przez wspólny komparator (tamoksyfen). Odnaleziono wprawdzie trzy badania kliniczne (Sawada 2005, Bonnani 2009 oraz ATAC), niemniej ze względu na różnice pod kątem populacji pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach, różnice w okresie obserwacji i odmienne punkty końcowe względem badania BIG 1-98, ostatecznie odstąpiono od wykonania porównania pośredniego.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka, Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>BIG 1-98* (Mauriac 2007 [16], Thurlimann 2005 [17], Mouridsen 2007 [18], Rasmussen 2008 [19], Regan 2011 [20], Rabaglio 2009 [21], Colleoni 2011 [22], Regan 2011a [23], Mouridsen 2009 [24].</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>RCT, III faza, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, podtyp IIA, (nie podano jakiego typu było badanie - superiority czy non-inferiority)</p> <p><u>Sposób leczenia:</u> Letrozol 2,5 mg/dobę, Tamoksyfen 20 mg/dobę, Letrozol 2,5 mg/dobę -> tamoksyfen 20 mg/dobę, Tamoksyfen 20 mg/dobę -> letrozol 2,5 mg/dobę</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 5 lat</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 8,7 lat (104,4 miesiąca)</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Zrandomizowano: N= 8 028 Monoterapia: Letrozol N=2 470, Tamoksyfen N=2 463, Leczenie sekwencyjne: Letrozol -> tamoksyfen N=1 545, Tamoksyfen -> letrozol N=1 550</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety po menopauzie z ekspresją receptorów estrogenów i/lub progesteronu lub obu w tkance guza, które przebyły zabieg chirurgiczny, stadium zaawansowania raka piersi T1-3N0-2M0, bez przerzutów do węzłów chłonnych (co najmniej 8 węzłów chłonnych bez przerzutów), o nieznanym statusie (zbadano mniej niż 8 węzłów chłonnych i nie wykryto zmian patologicznych), z przerzutami do węzłów chłonnych (stwierdzone zmiany patologiczne niezależnie od liczby przebadanych węzłów chłonnych), dopuszczano również pacjentki bez przerzutów do węzła wartowniczego lub bez wcześniejszej analizy węzła chłonnego, wcześniej przebyły zabieg mastektomii, lumpektomii lub kwadrantektomii, przejście radioterapii klatki piersiowej po segmentowej mastektomii lub obecność przerzutów skórnych T4 w badaniu histopatologicznym, stadium I, II, IIIA, jeśli guz został usunięty całkowicie, a margines zdrowej tkanki jest mikroskopowo wolny od guza, konieczność przejścia radioterapii klatki piersiowej lub drugiej resekcji, jeśli są mikroskopowe ślady choroby w obrębie marginesu tkanki sąsiadującej wcześniej z guzem, brak raka w obu piersiach, z wyjątkiem raka przedinwazyjnego, przewodowego lub zrazikowego drugiej piersi, po menopauzie: niezależnie od wcześniejszego otrzymywania zastępczej terapii hormonalnej lub histerektomii (pacjentki przeszły zabieg oforektomii, radiologiczną sterylizację lub nie miały menstruacji w ciągu co najmniej 3 miesięcy, nie przeszły menopauzy przed rozpoczęciem uzupełniającej chemioterapii i ukończyły co najmniej 6 cykli leczenia według schematu CMF (cyklofosamid, metotreksat, fluorouracyl) lub co najmniej 4 cykle leczenia antracykliną i cyklofosfamidem i w wieku co najmniej 40 lat miały stężenie hormonów FSH, LH i estradiolu na poziomie stanu charakterystycznego dla menopauzy); pacjentki nie otrzymywały wcześniej zastępczej terapii hormonalnej (wcześniejsza histerektomia w wieku poniżej 55 lat i stężenie hormonów FSH i LH na poziomie charakterystycznym dla menopauzy lub wcześniejsza histerektomia i wiek co najmniej 55 lat); pacjentki nie otrzymywały wcześniej zastępczej terapii hormonalnej ani nie przeszły histerektomii</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> przeżycie wolne od choroby nowotworowej (DFS)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> przeżycie całkowite (OS)</p> <p>przeżycie wolne od choroby systemowej (SDFS)</p> <p>czas do nawrotu choroby (TTR)</p> <p>czas do odległego nawrotu choroby (TTDR)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> działania niepożądane w oparciu o kryteria toksyczności NCI (The National Cancer Institute).</p>

		<p>(brak menstruacji przez ponad 1 rok i wiek poniżej 50 lat lub brak menstruacji przez ponad 6 miesięcy i wiek co najmniej 50 lat); pacjentki otrzymywały wcześniej zastępczą terapię hormonalną niezależnie od przejścia lub nie histerektomii (co najmniej 1 miesiąc od zastępczej terapii hormonalnej i wiek poniżej 55 lat ze stężeniem hormonów FSH, LH i estradiolu na poziomie stanu charakterystycznego dla menopauzy lub co najmniej 1 miesiąc od zastępczej terapii hormonalnej i wiek co najmniej 55 lat); stężenie hormonów FSH, LH i estradiolu na poziomie stanu charakterystycznego dla menopauzy; brak odległych przerzutów, w tym skany kości wykazujące punktowe zmiany niepotwierdzone jako łagodna choroba lub bóle szkieletowe nieznanego pochodzenia, co najmniej 10% komórek guza z receptorami hormonalnymi, brak zaburzeń w funkcjach wątroby i nerek oraz brak zaburzeń hematologicznych, świadome, pisemne wyrażenie zgody na udział w badaniu</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> przerzutowy rak piersi, inne choroby nowotworowe (z wyjątkiem nieinwazyjnego raka piersi lub macicy lub raka podstawnkomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry) stwierdzone w ciągu ostatnich 5 lat przed randomizacją, przyjmowanie przeciwestrogenowego leczenia uzupełniającego w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem od badania, leczenie systemowo działającym lekiem eksperymentalnym w ciągu ostatnich 30 dni przed randomizacją lub leczenie miejscowo działającym lekiem eksperymentalnym w ciągu ostatnich 7 dni przed randomizacją</p>	
<p>NCIC CTG MA .17* (Goss 2003 [25], DeGrendale 2003 [26], Goss 2005 [27], Whelan 2005 [28], Moy 2006 [29], Ingle 2006 [30], Goss 2007 [31], Muss 2008 [32]).</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute of Canada,</p>	<p>RCT, III faza, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, podtyp IIA, superiority</p> <p><u>Sposób leczenia:</u> Letrozol 2,5 mg/dobę, Placebo</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 5 lat</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety w wieku co najmniej 50 lat w momencie rozpoczęcia terapii uzupełniającej tamoksyfenem lub jeśli były poniżej 50 roku życia, ale przeszły menopauzę w momencie rozpoczęcia terapii tamoksyfenem lub jeśli były poniżej 50 roku życia w momencie rozpoczęcia terapii tamoksyfenem, ale przeszły zabieg obustronnego usunięcia jajników lub jeśli nie przeszły menopauzy i były poniżej 50 roku życia w momencie rozpoczęcia terapii tamoksyfenem, ale zaprzestały miesiączkowania w trakcie chemioterapii lub terapii tamoksyfenem lub jeśli stwierdzono u nich stężenie hormonów luteinizującego i folikulotropowego (LH i FSH) specyficzne dla okresu po menopauzie, przebycie leczenia uzupełniającego tamoksyfenem trwającego 4,5-6 lat, potwierdzony</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> przeżycie wolne od choroby nowotworowej (DFS)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> przeżycie całkowite (OS)</p> <p>nawrot choroby</p> <p>przeżycie wolne od odległych nawrotów choroby (DRFS lub DDFS)</p> <p>przeżycie wolne od raka drugiej</p>

National Cancer Institute of the United States, Novartis Pharmaceuticals	<p>Wyniki podane dla okresu obserwacji 2,4 lat oraz 2,5 lat</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Zrandomizowano: N=5 187 Letrozol N=2 593 Tamoksyfen N=2 594</p>	<p>histologicznie pierwotny rak piersi, ekspresja receptorów estrogenowych lub progesteronowych lub obu w tkance guza (w stężeniu 10 fmol/mg białka lub pozytywny wynik analizy immunohistochemicznej lub analizy immunocytochemicznej), przerwanie terapii tamoksyfenem w ciągu niespełna 3 miesięcy przed włączeniem do badania, sprawność według klasyfikacji ECOG 0-2, oczekiwana długość życia ponad 5 lat, świadoma, pisemne wyrażenie zgody na udział w badaniu</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> stosowanie leku eksperymentalnego, inny nowotwór, z wyjątkiem raka skóry lub przedinwazyjnego raka macicy, stosowanie zastępczej terapii hormonalnej lub selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych</p>	<p>piersi (CBCFS)</p> <p>jakość życia.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> działania niepożądane w oparciu o kryteria toksyczności NCI (The National Cancer Institute).</p>
--	--	---	---

*w zestawieniu pominięto szarą literaturę (abstrakty, doniesienia konferencyjne) oraz opracowania wtórne, które nie są przeglądami systematycznymi

Badanie BIG 1-98 opisano łącznie w 9 publikacjach, z których w jednej (Mauriac 2007) opisano wyniki uzyskane po okresie obserwacji dla którego mediana wyniosła 24 miesiące, w publikacji Thurlimann 2005 przedstawiono wyniki dla mediany okresu obserwacji: 25,8 miesiąca, natomiast w publikacji Mouridsen 2007 dla mediany 30,1 miesiąca. W kolejnych publikacjach opisano długookresowe wyniki leczenia, w których mediana okresu obserwacji wynosiła od 51 miesięcy do 104,4 miesiąca (8,7 lat): Rasmussen 2008 i Regan 2011 (mediana 51 miesięcy), Rabaglio 2009 (mediana 60,3 miesiąca), Colleoni 2011 i Regan 2011a (mediana 74 miesiące), Mouridsen 2009 (mediana 76 miesięcy) oraz Regan 2011a (mediana 104,4 miesiąca).

W badaniu BIG 1-98 początkowo, w ciągu dwóch pierwszych lat trwania rekrutacji, pacjentki przypisywano do dwóch grup terapeutycznych:

- monoterapia letrozolem (N=922)
- monoterapia tamoksyfenem (N=913)

W kolejnych latach rekrutowane kobiety losowo przydzielano do czterech grup terapeutycznych:

- monoterapia letrozolem (N=1548)
- monoterapia tamoksyfenem (N=1550)
- leczenie sekwencyjne: letrozol przez 2 lata, następnie tamoksyfen przez 3 lata (N=1545)
- leczenie sekwencyjne: tamoksyfen przez 2 lata, następnie letrozol przez 3 lata (N=1550)

Łącznie do analizy porównawczej letrozolu z tamoksyfenem w monoterapii włączono 4933 pacjentek, przy czym wyniki dla median okresów obserwacji 24, 25,8 oraz 30,1 miesięcy dotyczyły wszystkich pacjentek uczestniczących w badaniu (N=8028).

Po wykazaniu wyższości letrozolu nad tamoksyfenem przy ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego, zdecydowano się na modyfikację protokołu badania, zgodnie z którą pacjenci przypisani do grupy z tamoksyfenem w monoterapii, u których nie wystąpiła choroba, lub którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przerwali leczenie tamoksyfenem, mieli możliwość kontynuowania terapii przy użyciu letrozolu.

Wyniki badania NCIC CTG MA 17 opublikowano w 8 artykułach, przy czym, w dwóch (Goss 2003, DeGrendale 2003) przedstawiono niepełne wyniki badania otrzymane po okresie obserwacji. którego mediana wyniosła 2,4 lata. Wyniki przedstawione w pozostałych publikacjach (Goss 2005, Whelan 2005, Moy 2006, Ingle 2006, Goss 2007, Muss 2008) dotyczyły mediany okresu obserwacji równej 2,5 roku. W badaniu uczestniczyło łącznie 5187 pacjentek, z których 2593 losowo przydzielono do grupy z letrozolem, zaś 2594 do grupy placebo. Okres obserwacji wynosił 2,5 roku, przy czym po upływie tego czasu kontynuowano badanie w fazie bez zaślepienia. Niemniej w analizie klinicznej nie uwzględniono wyników tej fazy badania.

Tabela 12. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie	
	BIG 1-98	NCIC CTG MA.17
Przeżycie wolne od choroby nowotworowej (DFS)	okres od randomizacji do: miejscowego nawrotu, regionalnego nawrotu, odległego nawrotu, nowego inwazyjnego raka drugiej piersi, wtórnego nowotworu innego niż rak piersi, zgon z jakiegokolwiek przyczyn	okres od randomizacji do nawrotu pierwotnej choroby (w obrębie piersi, klatki piersiowej, węzłów chłonnych lub innych miejsc przerzutowych) lub rozwoju nowego pierwotnego raka w drugiej piersi
Przeżycie całkowite (OS)	okres od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	okres od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Przeżycie wolne od choroby systemowej (SDFS)	okres od randomizacji do systemowego nawrotu (z wykluczeniem miejscowego nawrotu i raka drugiej piersi), wtórnego nowotworu innego niż rak piersi, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	-
Czas do nawrotu choroby (TTR)	przeżycie wolne od nawrotu choroby (z wykluczeniem nowego nowotworu - innego niż rak piersi, zgonu bez nawrotu choroby)	-
Nawrót choroby	nie podano definicji	nawrót choroby (uwzględniający nowego raka drugiej piersi) potwierdzony patologicznie, klinicznie lub radiologicznie
Czas do odległego nawrotu choroby (TTDR)	przeżycie wolne od odległego nawrotu choroby (z wykluczeniem miejscowego lub regionalnego nawrotu choroby, raka drugiej piersi)	-
Przeżycie wolne od odległych nawrotów choroby (DRFS lub DDFS)	-	okres od randomizacji pacjentek do badania do czasu pojawienia się odległych przerzutów.
Przeżycie wolne od raka drugiej piersi (CBCFS)	-	okres od randomizacji pacjentek do badania do czasu pojawienia się raka piersi w drugiej piersi
Jakość życia.	-	kwestionariusze SF-36 i MENQOL
Profil bezpieczeństwa	wszystkie działania niepożądane w oparciu o kryteria toksyczności NCI (The National Cancer Institute)	wszystkie działania niepożądane w oparciu o kryteria toksyczności NCI (The National Cancer Institute)

Tabela 13. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form 36-item questionnaire). Kwestionariusz ten składa się z 8 domen oceniających następujące aspekty jakości życia: aktywność fizyczna (PF – physical functioning); ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem somatycznym (RP – role physical); ból cielesny (BP – bodily pain); ogólna ocena zdrowia (GH – general health); żywotność (VT – vitality); funkcjonowanie w

	rolach społecznych (SF – social functioning); ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem psychicznym (RE – role emotional); zdrowie psychiczne (MH – mental health). Uzyskane wyniki są następnie przeliczane w skali punktowej od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy stan zdrowia, a 100 najlepszy.
MENQOL	Kwestionariusz oceny jakości życia w okresie menopauzy MENQOL Hilditcha z 1996r. (Menopause-specific quality of life questionnaire) – składający się z 29 pytań odnoszących się do symptomów (działań niepożądanych) naczynioruchowych, psychospołecznych, fizycznych i seksualnych; w przypadku odpowiedzi pozytywnej pacjentka wskazuje na 7-stopniowej skali nasilenie objawu (0-wcale, 7- bardzo przeszkadzający).

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy włączono dwa badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, przeprowadzone w schemacie grup równoległych (BIG 1-98 i NCIC CTG MA.17), w których testowano hipotezę badawczą superiority. Obydwa badania były sponsorowane w części lub całości przez firmę Novartis.

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego, zastosowano skalę Jadad. Obydwie próby oceniono na dwa punkty w tej skali. W obydwu przypadkach punkty przyznano za obecność randomizacji, zaślepienia oraz informacji o utracie pacjentów z badania, odjęto natomiast punkty za niewłaściwą metodę randomizacji (blokowa w przypadku badania BIG 1-98 oraz brak dokładnego opisu metody w badaniu NCIC CTG MA.17). W opinii Agencji badania te nie zostały właściwie ocenione, przy czym próba BIG 1-98 powinna otrzymać 5 punktów w skali Jadad, zaś próba NCIC CTG MA.17 - 4 punkty:

- badanie z randomizacją (1 pkt.):
- opisana przez autorów badań randomizacja została wykonana prawidłowo: w badaniu BIG 1-98 randomizację przeprowadzano centralnie, metodą bloków permutowanych z dodatkową stratyfikacją pacjentów pod względem opcji alokacji 2 lub 4 – ramiennej, instytucji uczestniczącej w badaniu oraz stosowanej chemioterapii, natomiast w badaniu NCIC CTG MA.17 wykorzystano metodę minimalizacji (1 pkt.):
- podwójne zaślepienie (1 pkt.)
- opis sposobu zaślepienia w badaniu BIG 1-98 jest prawidłowy: zarówno pacjenci, badacze, jak i managerowie i osoby oceniające wyniki nie byli świadomi, do której grupy przypisano pacjentów; badane leki przygotowywano w postaci zamaskowanych paczek zawierających tamoksyfen i placebo lub letrozol i placebo; każda paczka zawierała 6-miesięczny zapas leku i była oznaczona numerem identyfikacyjnym; w momencie włączenia pacjentki do badania, centrum randomizacji dostarczało numer badanego leku oznaczający przypisane leczenie. (1 pkt.), natomiast w badaniu NCIC CTG MA.17 nie podano opisu zaślepienia (0 pkt.)
- w obydwu próbach klinicznych podano informację o utracie pacjentów z badania (1 pkt.)

W badaniu klinicznym BIG 1-98, po 3-5 latach leczenia, 25,2% pacjentek (619 osób z 2459) przypisanych początkowo do grupy tamoksyfenu, zaczęło otrzymywać letrozol. Po zamianie leczenia z tamoksyfenu na letrozol, wyniki tych osób modelowano w oparciu o wyniki uzyskane dla innych pacjentek o zbliżonej charakterystyce wyjściowej, które nadal były leczone tamoksyfenem. Stąd w badaniu stosowano dwa typy analiz:

- analizę ITT, obejmującą wyniki wszystkich pacjentek zrandomizowanych do poszczególnych grup niezależnie od przyjmowanego leczenia;
- analizę IPCW (ang. Inverse Probability of Censoring Weighted), obejmującą wyniki populacji osób leczonych wyłącznie monoterapią letrozolem lub tamoksyfenem.

W badaniu NCIC CTG MA.17 wykonano analizę ITT przy ocenie skuteczności, zaś do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ze względu na fakt, iż do każdego z porównań (letrozol vs tamoksyfen oraz letrozol vs placebo) odnaleziono tylko po jednym badaniu klinicznym, w analizie klinicznej nie przeprowadzono jakościowej oraz ilościowej syntezy wyników.

Wśród ograniczeń przedstawionej przez wnioskodawcę analizy należy wymienić przede wszystkim małą liczbę dostępnych badań – 1 badanie porównujące bezpośrednio letrozol z tamoksyfenem w ramach leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - badanie o akronimie BIG 1-98 oraz 1 badanie porównujące bezpośrednio letrozol z placebo - badanie o akronimie NCIC CTG MA.17 w ramach przedłużonego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię tamoksyfenem przez okres 5 lat.

Dodatkowo nie odnaleziono badań, które umożliwiłyby porównanie letrozolu z anastrozolem (inny inhibitor aromatazy, znajdujący się w tej samej grupie limitowej). Badania porównujące bezpośrednio obydwie interwencje (np. badanie FACE) nie zostały dotychczas opublikowane, natomiast próba przeprowadzenia porównania pośredniego nie powiodła się ze względów metodologicznych.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki porównania letrozol vs tamoksyfen w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, na podstawie badania BIG 1-98 zestawiono w poniższych tabelach. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 14. Brak przeżycia całkowitego (OS)

Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Analiza	Letrozol n/N (%)	Tamoksyfen n/N (%)	HR (95% CI)
25,8	ITT	166/ 4 003 (4,1%)	192/ 4 007 (4,8%)	0,86 (0,70; 1,06)
51	ITT	194/ 2 463 (7,9%)	211/ 2 459 (8,6%)	0,91 (0,75; 1,11)
74	IPCW	303/ 2 463 (12,3%)	338/ 2 459 (13,7%)	0,82 (0,70; 0,95)
76	ITT	303/ 2 463 (12,3%)	343/ 2 459 (13,9%)	0,87 (0,75; 1,02)
	danych odciętych	303/ 2 463 (12,3%)	338/ 2 459 (13,7%)	0,81 (0,69; 0,94)
104,4 (8,7 lat)	ITT	410/ 2 463 (16,6%)	463/ 2 459 (18,8%)	0,87 (0,77; 1,00)
	IPCW	410/ 2 463 (16,6%)	444/ 2 459 (18,1%)	0,79 (0,69; 0,90)

W żadnej z analiz ITT, dla żadnego z okresów obserwacji nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą letrozolu a tamoksyfenu przy ocenie przeżycia całkowitego. Dla okresu obserwacji wynoszącego 8,7 lat prawdopodobieństwo braku przeżycia było o 13% mniejsze w grupie z letrozolem w porównaniu do grupy tamoksyfenu, niemniej wynik znajdował się na granicy istotności statystycznej.

Tabela 15. Brak przeżycia wolnego od choroby nowotworowej (DFS) ogółem

Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Analiza	Letrozol n/N (%)	Tamoksyfen n/N (%)	HR (95% CI)
25,8	ITT	351/ 4 003 (8,8%)	428/ 4 007 (10,7%)	0,81 (0,70; 0,93)
51	ITT	352/ 2 463 (14,3%)	418/ 2 459 (17,0%)	0,82 (0,71; 0,95)
74	IPCW	509/ 2 463 (20,7%)	544/ 2 459 (22,1%)	0,83 (0,74; 0,94)
76	ITT	509/ 2 463 (20,7%)	565/ 2 459 (23,0%)	0,88 (0,78; 0,99)

	danych odciętych	509/ 2 463 (20,7%)	544/2 459 (22,1%)	0,84 (0,74; 0,95)
104,4 (8,7 lat)	ITT	646/ 2 463 (26,2%)	727/ 2 459 (29,6%)	0,86 (0,78; 0,96)
	IPCW	646/ 2 463 (26,2%)	669/ 2 459 (27,2%)	0,82 (0,74; 0,92)

Przy ocenie braku przeżycia wolnego od progresji choroby, dla wszystkich okresów obserwacji oraz bez względu na rodzaj przeprowadzonej analizy, prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było znamienne mniejsze w grupie z letrozolem w porównaniu do tamoksyfenu. W okresie obserwacji wynoszącym 8,7 lat prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego stanowiło 86% tego prawdopodobieństwa w grupie z tamoksyfenem, a wynik był istotny statystycznie.

Tabela 16. Brak przeżycia wolnego od choroby systemowej (SDFS)

Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Analiza	Letrozol n/N (%)	Tamoksyfen n/N (%)	RR (95% CI) NNT (95% CI)
25,8	ITT	323/ 4 003 (8,1%)	383/ 4 007 (9,6%)	0,83 (0,72; 0,97) NNT=68 (37; 404)
51	ITT	331/ 2 463 (13,4%)	374/ 2 459 (15,2%)	0,87 (0,75; 1,10)

Przy ocenie braku przeżycia wolnego od choroby systemowej, odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, na korzyść letrozolu tylko dla okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 25,8 miesiąca. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było mniejsze w grupie z letrozolem i stanowiło 83% ryzyka, jakie istniała w grupie tamoksyfenu: RR=0,83 (95% CI: 0,72; 0,97), NNT=68 (95% CI: 37; 404). W okresie obserwacji wynoszącym 51 miesięcy różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Tabela 17. Brak przeżycia wolnego od nawrotu choroby (TTR) oraz przeżycia wolnego od odległego nawrotu choroby (TTDR)

Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Rodzaj nawrotu	Analiza	Letrozol n/N (%)	Tamoksyfen n/N (%)	HR (95% CI)
25,8	odległy	ITT	184/ 4 003 (4,6%)	249/ 4 007 (6,2%)	0,73 (0,60; 0,88)
	ogółem		228/ 4 003 (5,7%)	310/ 4 007 (7,7%)	0,72 (0,61; 0,86)
51	odległy	ITT	193/ 2 463 (7,8%)	234/ 2 459 (9,5%)	0,81 (0,67; 0,98)
	ogółem		231/ 2 463 (9,4%)	291/ 2 459 (11,8%)	0,78 (0,65; 0,92)
74	odległy	IPCW	257/ 2 463 (10,4%)	292/ 2 459 (11,9%)	0,80 (0,67; 0,94)
	ogółem		bd	bd	0,81 (0,70; 0,94)
76	odległy	ITT	257/ 2 463 (10,4%)	298/ 2 459 (12,1%)	0,85 (0,72; 1,00)
	ogółem		bd	bd	0,86 (0,74; 0,99)
	odległy	danych odciętych	257/ 2 463 (10,4%)	292/ 2 459 (11,9%)	0,81 (0,68; 0,96)
104,4 (8,7 lat)	odległy	ITT	309/ 2 463 (12,5%)	354/ 2 459 (14,4%)	0,86 (0,74; 1,00)
	ogółem		410/ 2 463 (16,6%)	463/ 2 459 (18,8%)	0,86 (0,76; 0,98)
	odległy	IPCW	309/ 2 463 (12,5%)	339/ 2 459 (13,8%)	0,79 (0,68; 0,92)
	ogółem		410/ 2 463 (16,6%)	434/ 2 459 (17,6%)	0,80 (0,70; 0,92)

Czas przeżycia **wolnego od nawrotu choroby** był znamienne dłuższy w grupie letrozolu w porównaniu z tamoksyfenem. Hazard względny, przy medianie obserwacji wynoszącej 8,7 lat, był równy 0,86 (95% CI: 0,76; 0,98). Oznacza to, że w grupie letrozolu prawdopodobieństwo braku przeżycia wolnego od nawrotu choroby stanowiło 86% tego prawdopodobieństwa w grupie z tamoksyfenem. Wynik był istotny statystycznie.

Przy ocenie braku przeżycia **wolnego od odległego nawrotu choroby**, dla okresu obserwacji wynoszącego 8,7 lat hazard względny był równy 0,86 (95% CI: 0,74; 1,00), zatem prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było o 14% mniejsze w grupie letrozolu w porównaniu z tamoksyfenem, niemniej wynik był na granicy istotności statystycznej. Istotne statystycznie różnice pod tym kątem

odnotowano natomiast dla okresów obserwacji, dla których mediana wyniosła 25,8 miesiące, 51 miesięcy oraz 74 miesiące.

Tabela 18. Nawrót raka piersi w podziale na nawrót miejscowy (ang. local), regionalny (ang. regional) i odległy (ang. distant)

Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Rodzaj nawrotu	Letrozol n/N (%)	Tamoksyfen n/N (%)	RR (95% CI) NNT (95% CI)
25,8	miejscowy	21/ 4 003 (0,5%)	37/ 4 007 (0,9%)	0,57 (0,34; 0,96) NNT=251 (127; 3530)
	regionalny	13/ 4 003 (0,3%)	12/ 4 007 (0,3%)	1,08 (0,50; 2,33)
	odległy	177/ 4 003 (4,4%)	232/ 4 007 (5,8%)	0,76 (0,63; 0,92) NNT=74 (43; 247)
51	miejscowy	19/ 2 463 (0,8%)	38/ 2 459 (1,6%)	0,50 (0,29; 0,86) NNT=130 (71; 550)
	regionalny	13/ 2 463 (0,5%)	11/ 2 459 (0,5%)	1,18 (0,54; 2,58)
	odległy	182/ 2 463 (7,4%)	212/ 2 459 (8,6%)	0,86 (0,71; 1,04)
74	miejscowy	30/ 2 463 (1,2%)	44/ 2 459 (1,8%)	0,68 (0,43; 1,07)
	regionalny	19/ 2 463 (0,8%)	16/ 2 459 (0,7%)	1,19 (0,62; 2,27)
	odległy	239/ 2 463 (9,7%)	254/ 2 459 (10,3%)	0,94 (0,79; 1,11)

W grupie z letrozolem ryzyko wystąpienia miejscowego nawrotu raka piersi było mniejsze w porównaniu z grupą tamoksyfenu. Niemniej uzyskany wynik był znamieny statystycznie jedynie w krótszych okresach obserwacji: 25,8 miesiące: RR=0,57 (95% CI: 0,34; 0,96); NNT= 251 (95% CI: 127; 3530) oraz 51 miesiące: RR=0,50 (95% CI: 0,29; 0,86); NNT=74 (95% CI: 43; 247). W 74-miesięcznej obserwacji wynik nie przekroczył progu istotności statystycznej.

Ryzyko wystąpienia regionalnego nawrotu choroby w obrębie piersi było natomiast nieco większe w grupie z letrozolem w porównaniu z tamoksyfenem, jednak wyniki nie były istotne statystycznie dla żadnego z okresów obserwacji.

Przy ocenie odległego nawrotu choroby istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano jedynie w krótkim okresie obserwacji (mediana 25,8 miesiące): RR=0,76 (95% CI: 0,63; 0,92), NNT=130 (95% CI: 71; 550).

Tabela 19. Nowotwór drugiej piersi oraz nowotwór inny niż rak piersi

Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Rodzaj nowotworu	Letrozol n/N (%)	Tamoksyfen n/N (%)	RR (95% CI)
25,8	piersi	16/ 4 003 (0,4%)	27/ 4 007 (0,7%)	0,59 (0,32; 1,09)
	inny	69/ 4 003 (1,7%)	82/ 4 007 (2,0%)	0,84 (0,61; 1,16)
51	piersi	14/ 2 463 (0,6%)	26/ 2 459 (1,1%)	0,54 (0,28; 1,02)
	inny	63/ 2 463 (2,6%)	82/ 2 459 (3,3%)	0,77 (0,56; 1,06)
74	piersi	30/ 2 463 (1,2%)	34/ 2 459 (1,4%)	0,88 (0,54; 1,43)
	inny	101/ 2 463 (4,1%)	106/ 2 459 (4,3%)	0,95 (0,73; 1,24)

Częstość występowania zarówno raka drugiej piersi, jak i nowotworów innych niż rak piersi była mniejsza w grupie z letrozolem w porównaniu z tamoksyfenem, niemniej nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami dla żadnego z analizowanych okresów obserwacji.

Tabela 20. Zgon

Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Letrozol n/N (%)	Tamoksyfen n/N (%)	RR (95% CI)
25,8	55/ 4 003 (1,4%)	38/ 4 007 (0,9%)	1,45 (0,96; 2,18)
51	60/ 2 463 (2,4%)	48/ 2 459 (2,0%)	1,25 (0,86; 1,81)
74	87/ 2 463 (3,5%)	86/ 2 459 (3,5%)	1,01 (0,75; 1,35)

Przy ocenie częstości zgonów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy letrozolem a tamoksyfenem.

Poniżej, na podstawie badania NCIC CTG MA.17 zestawiono wyniki dla porównania letrozol vs placebo w ramach przedłużonego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię tamoksyfenem przez okres 5 lat. Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji, dla którego mediana wyniosła 2,5 roku.

Tabela 21. Wyniki skuteczności klinicznej; letrozol vs placebo

Parametr	Letrozol n/N (%)	Placebo n/N (%)	HR (95% CI)
Brak przeżycia całkowitego	51/ 2 583 (2%)	62/ 2 587 (2,4%)	0,82 (0,57; 1,19)
Brak przeżycia wolnego od choroby (DFS)	92/ 2 583 (3,6%)	155/ 2 587 (6,0%)	0,58 (0,45; 0,76)
Brak przeżycia wolnego od odległych nawrotów choroby (DRFS lub DDFS)	52/ 2 583 (2%)	82/ 2 587 (3,2%)	0,60 (0,43; 0,84)
Brak przeżycia wolnego od raka drugiej piersi (CBCFS)	Nie podano	Nie podano	0,63 (0,18; 2,21)

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie przeżycia całkowitego, jak również przeżycia wolnego od raka drugiej piersi w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 2,5 roku. W grupie letrozolu prawdopodobieństwo wystąpienia braku przeżycia wolnego od choroby było znamienne mniejsze i stanowiło 58% tego prawdopodobieństwa w grupie placebo : HR=0,58 (95% CI: 0,45; 0,76). Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano także przy ocenie braku przeżycia wolnego od odległych nawrotów choroby. Hazard względny wyniósł 0,60 (95% CI: 0,43; 0,84), zatem prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było o 40% mniejsze w grupie letrozolu w porównaniu z placebo.

Tabela 22. Wyniki skuteczności klinicznej; letrozol vs placebo

Parametr	Letrozol n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (95% CI)
Nawrót choroby	75/ 2 583 (2,9%)	127/ 2 587 (4,9%)	0,59 (0,45; 0,78)
Miejscowy (ang. local) nawrót choroby	9/ 2 583 (0,3%)	22/ 2 587 (0,9%)	0,41 (0,19; 0,87)
Odległy (ang. distant) nawrotu choroby ogółem	52/ 2 583 (2,0%)	82/ 2 587 (3,2%)	0,64 (0,45; 0,89)
Nowy rak drugiej piersi	17/ 2 583 (0,7%)	28/ 2 587 (1,1%)	0,61 (0,34; 1,10)
Zgon z powodu raka piersi	16/ 2 583 (0,62%)	22/ 2 587 (0,85%)	0,73 (0,39; 1,37)
Zgon z powodu raka piersi i nieprzeżycia leczenia	1/ 2 583 (0,04%)	1/ 2 587 (0,04%)	1,00 (0,10; 9,59)
Zgon z powodu innego nowotworu	9/ 2 583 (0,35%)	11/ 2 587 (0,43%)	0,82 (0,35; 1,92)
Zgon z innych przyczyn	24/ 2 583 (0,93%)	28/ 2 587 (1,08%)	0,86 (0,50; 1,47)

W grupie letrozolu ryzyko wystąpienia nawrotu choroby było statystycznie istotnie mniejsze w porównaniu z placebo. Ryzyko względne wyniosło 0,59 (95% CI: 0,45; 0,78). Pomiedzy grupami odnotowano znamienne różnice, na korzyść letrozolu zarówno pod kątem częstości występowania miejscowego, jak i odległego nawrotu choroby. Ryzyko względne wyniosło odpowiednio 0,41 (95% CI: 0,19; 0,87) i 0,64 (95% CI: 0,45; 0,89). W 2,5- letnim okresie obserwacji nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie częstości występowania nowego raka drugiej piersi oraz zgonu z powodu raka piersi, innego nowotworu lub z innych przyczyn.

W badaniu NCIC CTG MA.17 jakość życia oceniano w 36-miesięcznym okresie obserwacji, przy użyciu dwóch kwestionariuszy (SF-36) oraz MENQOL (szczegóły opisano w tabeli 13). Istotną poprawę jakości życia definiowano jako wzrost oceny jakości życia o 5 punktów w 100 punktowej skali SF-36 oraz spadek o 0,5 punktu w skali MENQOL. Istotne pogorszenie jakości życia odnotowywano natomiast w przypadku spadku punktacji o 5 pkt. w skali SF-36 oraz wzrost punktacji o 0,5 pkt w skali MENQOL.

Tabela 23. Jakość życia - kwestionariusz SF-36

Analizowany parametr kliniczny	Letrozol n/N* (%)	Placebo n/N* (%)	RB/RR (95% CI)
Poprawa (RB [95% CI])			
Ogólna ocena stanu fizycznego	328/ 1 540 (21%)	322/ 1 529 (21%)	1,01 (0,88; 1,16)
Ogólna ocena stanu psychicznego	347/ 1 540 (23%)	369/ 1 529 (24%)	0,93 (0,82; 1,06)
Aktywność fizyczna	636/ 1 581 (40%)	682/ 1 573 (43%)	0,93 (0,85; 1,01)
Ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem fizycznym	309/ 1 579 (20%)	293/ 1 571 (19%)	1,05 (0,91; 1,21)
Ból fizyczny	541/ 1 594 (34%)	552/ 1 581 (35%)	0,97 (0,88; 1,07)
Ogólna ocena stanu zdrowia	596/ 1 583 (38%)	647/ 1 565 (41%)	0,91 (0,84; 0,99)
Żywotność	728/ 1 586 (46%)	775/ 1 576 (49%)	0,93 (0,87; 1,00)
Aktywność społeczna	329/ 1 593 (21%)	300/ 1 574 (19%)	1,08 (0,94; 1,25)
Ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem psychicznym	198/ 1 571 (13%)	199/ 1 552 (13%)	0,98 (0,82; 1,18)
Zdrowie psychiczne	521/ 1 586 (33%)	539/ 1 577 (34%)	0,96 (0,87; 1,06)
Pogorszenie (RR [95% CI])			
Ogólna ocena stanu fizycznego	617/ 1 540 (40%)	575/ 1 529 (38%)	1,07 (0,97; 1,16)
Ogólna ocena stanu psychicznego	560/ 1 540 (36%)	498/ 1 529 (33%)	1,12 (1,01; 1,23)
Aktywność fizyczna	755/ 1 581 (48%)	670/ 1 573 (43%)	1,12 (1,04; 1,21)
Ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem fizycznym	539/ 1 579 (34%)	515/ 1 571 (33%)	1,04 (0,94; 1,15)
Ból fizyczny	814/ 1 594 (51%)	736/ 1 581 (47%)	1,10 (1,02; 1,18)
Ogólna ocena stanu zdrowia	780/ 1 583 (49%)	699/ 1 565 (45%)	1,10 (1,02; 1,19)
Żywotność	756/ 1 586 (48%)	696/ 1 576 (44%)	1,08 (1,00; 1,16)
Aktywność społeczna	622/ 1 593 (39%)	587/ 1 574 (37%)	1,05 (0,96; 1,14)
Ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem psychicznym	466/ 1 571 (30%)	409/ 1 552 (26%)	1,13 (1,01; 1,26)
Zdrowie psychiczne	685/ 1 586 (43%)	646/ 1 577 (41%)	1,05 (0,97; 1,14)

Częstość występowania poprawy jakości życia ocenianej kwestionariuszem SF-36 była zbliżona w ocenianych grupach terapeutycznych. Wyjątek stanowiła ogólna ocena stanu zdrowia, przy ocenie której uzyskano znamienne statystycznie różnice na niekorzyść letrozolu. Prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy ogólnej oceny stanu zdrowia w grupie letrozolu stanowiło 91% tego prawdopodobieństwa w grupie placebo: RB=0,91 (95% CI: 0,84; 0,99).

Na niekorzyść letrozolu przemawia także znamienne większe w porównaniu z placebo prawdopodobieństwo wystąpienia pogorszenia ogólnej oceny stanu psychicznego: RR=1,12 (95% CI: 1,01; 1,23), pogorszenia jakości życia w sferze aktywności fizycznej: RR= 1,12 (95% CI: 1,04; 1,21), bólu fizycznego: RR= 1,10 (95% CI: 1,02; 1,18) oraz ograniczeń funkcjonowania związanych ze stanem psychicznym: RR=1,13 (95% CI: 1,01; 1,26), pogorszenia ogólnej oceny stanu zdrowia: RR=1,10 (95% CI: 1,02; 1,19). Pogorszenie jakości życia w pozostałych domenach również występowało częściej wśród pacjentów leczonych letrozolem, w porównaniu z placebo, niemniej różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Tabela 24. Kwestionariusz MENQOL

Analizowany parametr kliniczny	Letrozol n/N* (%)	Placebo n/N* (%)	RB/RR [95% CI]*
Poprawa (RB [95% CI])			
Aktywność nerwowo-mięśniowa	646/ 1 532 (42%)	764/ 1 511 (51%)	0,83 (0,77; 0,90)
Aktywność psychospołeczna	453/ 1 517 (30%)	467/ 1 496 (31%)	0,96 (0,86; 1,07)
Aktywność fizyczna	477/ 1 505 (32%)	523/ 1 504 (35%)	0,91 (0,82; 1,01)
Aktywność seksualna	377/ 1 319 (29%)	413/ 1 323 (31%)	0,92 (0,81; 1,03)
Pogorszenie (RR [95% CI])			
Aktywność nerwowo-mięśniowa	439/ 1 532 (29%)	330/ 1 511 (22%)	1,31 (1,16; 1,49)
Aktywność psychospołeczna	595/ 1 517 (39%)	549/ 1 496 (37%)	1,07 (0,98; 1,17)
Aktywność fizyczna	646/ 1 505 (43%)	578/ 1 504 (38%)	1,12 (1,02; 1,22)
Aktywność seksualna	422/ 1 319 (32%)	379/ 1 323 (29%)	1,12 (0,99; 1,25)

W grupie letrozolu odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa jakości życia w zakresie aktywności nerwowo-mięśniowej był mniejszy w porównaniu z placebo. Względna korzyść wyniosła 0,83 (95% CI: 0,77; 0,90). Odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie w ocenie tego parametru był natomiast w grupie letrozolu większy niż w grupie placebo: RR=1,31 (95% CI: 1,16; 1,49). Wyniki były istotne statystycznie. Zmienne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano także przy ocenie za pomocą kwestionariusza MENQOL jakości życia w domenie aktywności fizycznej. Ryzyko względne wyniosło 1,12 (95% CI: 1,02; 1,22).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu letrozolu na rynek odnotowano następujące, wymienione w tabeli, zdarzenia niepożądane:

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane wg. ChPL

Rodzaj	bardzo często ≥1/10	często ≥1/100 do <1/10	niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	-	zakażenia układu moczowego	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-	-	ból nowotworowy (nie dotyczy sytuacji leczenia uzupełniającego przedłużonego leczenia uzupełniającego)	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	leukopenia	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	jadłowstręt, zwiększenie łaknienia, hipercholesterolemia	uogólnione obrzęki	-
Zaburzenia psychiczne	-	depresja	lęk (w tym nerwowość), rozdrażnienie	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	bóle głowy, zawroty głowy	senność, bezsenność, pogorszenie pamięci, zaburzenia czucia (w tym parestezje i osłabienie czucia), zaburzenia smaku, incydenty	-

Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii

			mózgowo-naczyniowe	
Zaburzenia oka	-	-	zaćma, podrażnienie oka, nieostre widzenie	-
Zaburzenia serca	-	-	kołatanie serca, tachykardia	-
Zaburzenia naczyniowe	-	-	zakrzepowe zapalenie żył (w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych i głębokich), nadciśnienie, zdarzenia niedokrwienne serca	zatorowość płucna, zakrzepica tętnicza, zawał mózgu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-		duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	-	nudności, wymioty, niestrawność, zaparcie, biegunka		ból brzucha, zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-		wzrost aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zwiększone pocenie się	łysienie, wysypka (w tym zmiany rumieniowe, plamisto-grudkowe, łuszczycopodobne i pęcherzykowe)		świąd skóry, suchość skóry, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów	bóle mięśni, bóle kości, osteoporoza, złamania kości		zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-		częste oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-		krwawienie z dróg rodnych, upławy, suchość pochwy, bóle piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uderzenia gorąca, zmęczenie, osłabienie	złe samopoczucie, obrzęki obwodowe		gorączka, suchość błon śluzowych, wzmożone pragnienie
Badania diagnostyczne	-	zwiększenie wagi ciała		zmniejszenie wagi ciała

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- U pacjentek, u których nie ma pewności, czy są po menopauzie, przed włączeniem leczenia należy określić stężenia LH, FSH i (lub) estradiolu, aby wyraźnie potwierdzić stan po menopauzie.
- U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min, przed podaniem letrozolu należy starannie rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z leczeniem.
- U chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (marskość wątroby i stadium C w skali Child-Pugh) letrozol należy podawać z zachowaniem ostrożności i po starannym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka.
- U kobiet z wywiadem osteoporozy i (lub) złamań kostnych, lub ze zwiększonym ryzykiem osteoporozy przed włączeniem leczenia uzupełniającego lub przedłużonego leczenia uzupełniającego, należy ocenić gęstość mineralną kości przy pomocy densytometrii kości a w czasie i po leczeniu letrozolem należy te pacjentki obserwować pod kątem rozwoju osteoporozy. W razie potrzeby należy włączyć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i prowadzić staranną obserwację.
- Pacjenci z rzadko występującymi schorzeniami wrodzonymi, jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Informacje z analizy Wnioskodawcy

Poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w 74-miesięcznym okresie obserwacji, które odnotowano w badaniu BIG 1-98. W tabeli przedstawiono także obliczone dla poszczególnych parametrów wartości ryzyk względnych.

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane, letrozol vs tamoksyfen

Zdarzenie niepożądane	Letrozol N=2 448	Tamoksyfen N=2 447	RR (95%CI)
Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych	333 (13,6%)	291 (11,9%)	1,14 (0,99; 1,32)
Zdarzenia sercowo-naczyniowe			
Zdarzenia naczyniowo-mózgowe lub przejściowe niedokrwienie mózgu stopnia 3-5	45 (1,8%)	38 (1,6%)	1,18 (0,77; 1,81)
Zdarzenia zakrzepowo- zatorowe	63 (2,6%)	104 (4,3%)	0,61 (0,45; 0,82)
Stopnia 3-5	31 (1,3%)	53 (2,2%)	0,58 (0,38; 0,90)
Zdarzenia sercowe – ogółem	169 (6,9%)	152 (6,2%)	1,11 (0,90; 1,37)
Stopnia 3-5	93 (3,8%)	51 (2,1%)	1,82 (1,30; 2,55)
Zdarzenia sercowe – choroba niedokrwienna	69 (2,8%)	49 (2,0%)	1,41 (0,98; 2,02)
Stopnia 3-5	48 (2,0%)	25 (1,0%)	1,92 (1,19; 3,09)
Zdarzenia sercowe – niewydolność serca	30 (1,2%)	25 (1,0%)	1,20 (0,71; 2,02)
Stopnia 3-5	21 (0,9%)	12 (0,5%)	1,75 (0,87; 3,50)
Inne zdarzenia sercowo-naczyniowe	24 (1,0%)	13 (0,5%)	1,85 (0,95; 3,57)
Stopnia 3-5	3 (0,1%)	1 (<0,1%)	3,00 (0,43; 20,92)
Zdarzenia mięśniowo-kostne			
Złamania kości	244 (10,0%)	165 (6,7%)	1,48 (1,22; 1,79)
Stopnia 3-5	84 (3,4%)	43 (1,8%)	1,95 (1,36; 2,80)
Osteoporoza	124 (5,1%)	54 (2,2%)	2,30 (1,68; 3,14)
Bóle stawów	551 (22,5%)	406 (16,6%)	1,36 (1,21; 1,52)
Bóle mięśni	206 (8,4%)	172 (7,0%)	1,20 (0,99; 1,45)
Zdarzenia ginekologiczne			
Krwawienie z pochwy	104 (4,2%)	222 (9,1%)	0,47 (0,37; 0,59)
Stopnia 3-5	1 (<0,1%)	6 (0,2%)	0,17 (0,03; 1,05)
Biopsja endometrium	59/1909 (3,1%)	268/1943(13,8%)	0,22 (0,17; 0,29)
Rak endometrium	4/1909 (0,20%)	11/1943 (0,60%)	0,37 (0,12; 1,10)
Zdarzenia ogólne/menopauzalne			
Uderzenia gorąca	820 (33,5%)	925 (37,8%)	0,89 (0,82; 0,96)
Nocne poty	354 (14,5%)	418 (17,1%)	0,85 (0,74; 0,96)
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe			
Nudności	258 (10,5%)	242 (9,9%)	1,07 (0,90; 1,26)
Wymioty	82 (3,3%)	78 (3,2%)	1,05 (0,78; 1,42)

Zdarzenia metaboliczne			
Hipercholesterolemia	1 291 (52,7%)	633 (25,9%)	2,04 (1,89; 2,20)

Spośród ocenianych w badaniu BIG 1-98 zdarzeń niepożądanych istotnie rzadziej w grupie z letrozolem w porównaniu z tamoksyfenem występowały: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zdarzenia stopnia 3-5. (RR=0,61 (95% CI: 0,45; 0,82) oraz RR=0,58 (95% CI: 0,38; 0,90)), krwawienia z pochwy (RR= 0,47 (95% CI:0,37; 0,59)), konieczność wykonania biopsji endometrium (RR=0,22 (95% CI:0,17; 0,29)), uderzenia gorąca (RR=0,89 (95% CI: 0,82; 0,96) oraz nocne poty (RR=0,85 (95% CI: 0,74; 0,96)). Istotnie częściej w grupie letrozolu odnotowywano natomiast zdarzenia sercowe stopnia 3-5 (RR= 1,82 (95% CI: 1,30; 2,55)), chorobę niedokrwinną serca stopnia 3-5 (RR= 1,92 (95% CI: 1,19; 3,09)), złamania kości (RR=1,48 (95% CI: 1,22; 1,79)), w tym złamania kości stopnia 3-5 (RR=1,95 (95% CI: 1,36; 2,80)), osteoporozę (RR=2,30 (95% CI: 1,68; 3,14)), bóle stawów (RR=1,36 (95% CI: 1,21; 1,52)) oraz hipercholesterolemię (RR=2,04 (95% CI: 1,89; 2,20)).

Wyniki uzyskane na podstawie badania NCIC CTG MA.17 w okresie obserwacji, dla którego mediana wyniosła 2,5 roku, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane; letrozol vs placebo

Działania niepożądane	Letrozol N=2 572 n/N (%)	Placebo N=2 577 n/N (%)	RR (95% CI)
Rezygnacja z udziału w badaniu	293** (11,4%)	286** (11,1%)	1,03 (0,88; 1,20)
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	126** (4,9%)	93** (3,6%)	1,36 (1,05; 1,76)
Rezygnacja z udziału w badaniu z innych przyczyn	98** (3,8%)	121** (4,7%)	0,81 (0,63; 1,05)
Obrzęk (1-4 stopnia nasilenia)	571 (22%)	542 (21%)	1,06 (0,95; 1,17)
Nadciśnienie (1-4 stopnia nasilenia)	130 (5%)	129 (5%)	1,01 (0,80; 1,28)
Uderzenia gorąca (1-4 stopień)	1 486 (58%)	1 383 (54%)	1,08 (1,03; 1,13)
Zmęczenie (1-4 stopnia nasilenia)	999 (39%)	998 (39%)	1,00 (0,94; 1,07)
Pocenie (1-4 stopnia nasilenia)	782 (30%)	760 (29%)	1,03 (0,95; 1,12)
Anoreksja (1-4 stopnia nasilenia)	142 (6%)	110 (4%)	1,29 (1,02; 1,65)
Zaparcia (1-4 stopnia nasilenia)	363 (14%)	382 (15%)	0,95 (0,83; 1,09)
Biegunka (1-4 stopnia nasilenia)	168 (7%)	176 (7%)	0,96 (0,78; 1,17)
Nudności (1-4 stopnia nasilenia)	308 (12%)	314 (12%)	0,98 (0,85; 1,14)
Krwawienie z pochwy (1-4 stopnia nasilenia)	145 (6%)	196 (8%)	0,74 (0,60; 0,91)
Infekcje bez neutropenii (1-4 stopnia nasilenia)	124 (5%)	112 (4%)	1,11 (0,86; 1,42)
Artretyzm (1-4 stopnia nasilenia)	167 (6%)	137 (5%)	1,22 (0,98; 1,52)
Hipercholesterolemia (1-4 stopnia nasilenia)	418 (16%)	411 (16%)	1,02 (0,90; 1,15)
Zawroty głowy (1-4 stopnia nasilenia)	458 (18%)	441 (17%)	1,04 (0,92; 1,17)
Bezsennaść (1-4 stopnia nasilenia)	166 (6%)	135 (5%)	1,23 (0,99; 1,54)
Depresja (1-4 stopnia nasilenia)	143 (6%)	131 (5%)	1,09 (0,87; 1,38)
Bóle głowy (1-4 stopnia nasilenia)	706 (27%)	685 (27%)	1,03 (0,94; 1,13)
Bóle stawów (1-4 stopnia nasilenia)	651 (25%)	532 (21%)	1,23 (1,11; 1,36)
Bóle mięśni (1-4 stopnia nasilenia)	380 (15%)	310 (12%)	1,23 (1,07; 1,41)
Bóle kostne (1-4 stopnia nasilenia)	141 (5%)	149 (6%)	0,95 (0,76; 1,19)
Duszności (1-4 stopnia nasilenia)	161 (6%)	163 (6%)	0,99 (0,80; 1,22)

Łysienie (1-4 stopnia nasilenia)	126 (5%)	89 (3%)	1,42 (1,09; 1,85)
Suchość pochwy (1-4 stopnia nasilenia)	147 (6%)	129 (5%)	1,14 (0,91; 1,44)
Złamania kości	137 (5,3%)	119 (4,6%)	1,15 (0,91; 1,46)
Nowo rozpoznana osteoporoza	209 (8,1%)	155 (6,0%)	1,35 (1,11; 1,65)
Choroba sercowo-naczyniowa	149 (5,8%)	144 (5,6%)	1,04 (0,83; 1,29)
Zawał mięśnia sercowego	9 (0,3%)	11 (0,4%)	0,82 (0,35; 1,92)
Udar / przejściowe niedokrwienie mózgu	17 (0,7%)	15 (0,6%)	0,90 (0,47; 1,70)
Nowo rozpoznana lub pogorszenie choroby wieńcowej	31 (1,2%)	23 (0,9%)	1,35 (0,79; 2,30)
Zdarzenie zatorowo-zakrzepowe	11 (0,4%)	6 (0,2%)	1,84 (0,71; 4,78)
Inne zdarzenia sercowo- naczyniowe	100 (3,9%)	95 (3,7%)	1,05 (0,80; 1,39)

Wśród zdarzeń niepożądanych, które występowały rzadziej w grupie letrozolu, istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami odnotowano jedynie przy ocenie częstości występowania krwawień z pochwy (RR=0,74 (95% CI: 0,60; 0,91)). Istotne statystycznie różnice pomiędzy letrozolem a placebo, na niekorzyść letrozolu, uzyskano przy ocenie częstości rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (RR=1,36 (95% CI: 1,05; 1,76)), anoreksji (RR=1,29 (95% CI: 1,02; 1,65)), bólów stawów (RR=1,23 (95% CI: 1,11; 1,36)), bólów mięśni (RR=1,23 (95% CI: 1,07; 1,41)), łysienia (RR=1,42 (95% CI: 1,09; 1,85)) oraz osteoporozy (RR=1,35 (95% CI: 1,11; 1,65)).

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wg odnalezionych przez Wnioskodawcę informacji, FDA uzupełniło Charakterystykę Produktu Leczniczego o dodatkowe działania niepożądane:

- w grudniu 2011 roku: palec trzaskający, czyli zwężające zapalenie pochewki ścięgna oraz zespół cieśni nadgarstka,
- w sierpniu 2008 roku w ramach badań pre-registracyjnych: obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje anafilaktyczne.

Nie podano w jakiej populacji pacjentek zgłoszono wyżej wymienione działania niepożądane (zaawansowany rak piersi czy wczesne stadium zaawansowania) oraz w ramach jakiego leczenia (leczenie przedoperacyjne, uzupełniające, paliatywne). [33], [34], [35]

Opracowanie FDA:

Działania niepożądane	Stopnia 1-4		Stopnia 3-4	
	Letrozol N=3 975 n (%)	Tamoksyfen N=3 988 n (%)	Letrozol N=3 975 n (%)	Tamoksyfen N=3 988 n (%)
Uderzenia gorąca	1 338 (33,7%)	1 515 (38,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Bóle/zapalenie stawów	840 (21,1%)	535 (13,4%)	88 (2,2%)	49 (1,2%)
Nocne poty	561 (14,1%)	654 (16,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Wzrost masy ciała	425 (10,7%)	515 (12,9%)	21 (0,5%)	44 (1,1%)
Nudności	378 (9,5%)	416 (10,4%)	6 (0,2%)	10 (0,3%)
Zmęczenie (apatia, złe samopoczucie, osłabienie)	333 (8,4%)	345 (8,7%)	9 (0,2%)	9 (0,2%)
Obrzęk	286 (7,2%)	287 (7,2%)	5 (0,1%)	2 (<0,1%)
Bóle mięśniowe	255 (6,4%)	243 (6,1%)	26 (0,7%)	17 (0,4%)
Złamania	223 (5,6%)	158 (4,0%)	76 (1,9%)	45 (1,1%)

Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii

Krwawienie z pochwy	177 (4,5%)	411 (10,3%)	2 (<0,1%)	7 (0,2%)
Bóle głowy	141 (3,5%)	126 (3,2%)	12 (0,3%)	6 (0,2%)
Podrażnienie pochwy	139 (3,5%)	122 (3,1%)	6 (0,2%)	3 (<0,1%)
Wymioty	109 (2,7%)	106 (2,7%)	6 (0,2%)	8 (0,2%)
Zawroty głowy/lekke bóle głowy	96 (2,4%)	110 (2,8%)	1 (<0,1%)	8 (0,2%)
Osteoporoza	79 (2,0%)	44 (1,1%)	6 (0,2%)	7 (0,2%)
Zaparcia	59 (1,5%)	95 (2,4%)	4 (0,1%)	1 (<0,1%)
Zaburzenia proliferacji endometrium	10 (0,3%)	71 (1,8%)	1 (<0,1%)	12 (0,3%)
Nowotwór endometrium	7/3 089 (0,2%)	12/3 157 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Inne zaburzenia w obrębie endometrium	3 (<0,1%)	4 (0,1%)	0 (0%)	1 (<0,1%)
Zawał mięśnia sercowego	17 (0,4%)	14 (0,4%)	15 (0,4%)	11 (0,3%)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe / przejściowe niedokrwienie mózgu	44 (1,1%)	41 (1,0%)	43 (1,1%)	40 (1,0%)
Choroba wieńcowa serca	27 (0,7%)	24 (0,6%)	17 (0,4%)	7 (0,2%)
Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe	44 (1,1%)	109 (2,7%)	29 (0,7%)	79 (2,0%)
Inne zdarzenia sercowo-naczyniowe	261 (6,6%)	248 (6,2%)	97 (2,4%)	71 (1,8%)
Wtórne nowotwory	76/4 003 (1,9%)	96/4 007 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)

Działania niepożądane	Stopnia 1-4		Stopnia 3-4	
	Letrozol N=2 563 n (%)	Placebo N=2 573 n (%)	Letrozol N=2 563 n (%)	Placebo N=2 573 n (%)
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	2 232 (87,1%)	2 174 (84,5%)	419 (16,3%)	389 (15,1%)
Zaburzenia krążenia	1 375 (53,6%)	1 230 (47,8%)	59 (2,3%)	74 (2,9%)
Uderzenia gorąca	1 273 (49,7%)	1 114 (43,3%)	3 (0,1%)	0 (0%)
Ogólne zaburzenia	1 154 (45,0%)	1 090 (42,4%)	30 (1,2%)	28 (1,1%)
Oslabienie	862 (33,6%)	826 (32,1%)	16 (0,6%)	7 (0,3%)
Obrzęk (NOS)	471 (18,4%)	416 (16,2%)	4 (0,2%)	3 (0,1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	978 (38,2%)	836 (32,5%)	71 (2,8%)	50 (1,9%)
Bóle stawów	565 (22,0%)	465 (18,1%)	25 (1,0%)	20 (0,8%)
Zapalenie stawów (NOS) Bóle mięśniowe	173 (6,7%)	124 (4,8%)	10 (0,4%)	5 (0,2%)
Bóle pleców	171 (6,7%)	122 (4,7%)	8 (0,3%)	6 (0,2%)
Bóle pleców	129 (5,0%)	112 (4,4%)	8 (0,3%)	7 (0,3%)
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	863 (33,7%)	819 (31,8%)	65 (2,5%)	58 (2,3%)
Bóle głowy	516 (20,1%)	508 (19,7%)	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Zawroty głowy	363 (14,2%)	342 (13,3%)	9 (0,4%)	6 (0,2%)
Zaburzenia skórne	830 (32,4%)	787 (30,6%)	17 (0,7%)	16 (0,6%)
Nadmierne pocenie	619 (24,2%)	577 (22,4%)	1 (<0,1%)	0 (0%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	725 (28,3%)	731 (28,4%)	43 (1,7%)	42 (1,6%)
Zaparcia	290 (11,3%)	304 (11,8%)	6 (0,2%)	2 (<0,1%)
Nudności	221 (8,6%)	212 (8,2%)	3 (0,1%)	10 (0,4%)
Biegunka (NOS)	128 (5,0%)	143 (5,6%)	12 (0,5%)	8 (0,3%)
Zaburzenia metaboliczne	551 (21,5%)	537 (20,9%)	24 (0,9%)	32 (1,2%)
Hipercholesterolemia	401 (15,6%)	398 (15,5%)	2 (<0,1%)	5 (0,2%)
Zaburzenia ze strony układu rodneg	303 (11,8%)	357 (13,9%)	9 (0,4%)	8 (0,3%)
Krwawienie z pochwy	123 (4,8%)	171 (6,6%)	2 (<0,1%)	5 (0,2%)
Suchość pochwy	137 (5,3%)	127 (4,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Zaburzenia psychiatryczne	320 (12,5%)	276 (10,7%)	21 (0,8%)	16 (0,6%)
Bezsennosc	149 (5,8%)	120 (4,7%)	2 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Zaburzenia oddechowe	279 (10,9%)	260 (10,1%)	30 (1,2%)	28 (1,1%)
Duszność	140 (5,5%)	137 (5,3%)	21 (0,8%)	18 (0,7%)
Badania laboratoryjne	184 (7,2%)	147 (5,7%)	13 (0,5%)	13 (0,5%)

Zakażenia i zapasożycenia	166 (6,5%)	163 (6,3%)	40 (1,6%)	33 (1,3%)
Zaburzenia ze strony nerek	130 (5,1%)	100 (3,9%)	12 (0,5%)	6 (0,2%)

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 28. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Założenia	Wyniki / wnioski
Leczenie uzupełniające		
Delea 2007 [36]	letrozol vs tamoksyfen analiza użyteczności kosztów analiza efektywności kosztów horyzont: do zgonu perspektywa: płatnika publicznego warunki analizy: Stany Zjednoczone dyskontowanie: 3% efekty zdrowotne i koszty	(1) wydłużony okres manifestacji skuteczności: LYG 0,437; ICER 22 209 USD QALYG 0,409; ICUR 23 743 USD letrozol jest kosztowo-użyteczny (2) skrócony okres manifestacji skuteczności: QALYG 0,264; ICUR 39 098 USD letrozol jest kosztowo-użyteczny
Delea 2008 [37]	letrozol vs tamoksyfen analiza użyteczności kosztów horyzont: do zgonu perspektywa: płatnika publicznego warunki analizy: Kanada dyskontowanie: 5% efekty zdrowotne i koszty	LYG 0,368; QALYG 0,343; ICUR 23 662 CAD letrozol jest kosztowo-użyteczny
Karnon 2008 [38]	letrozol vs tamoksyfen analiza użyteczności kosztów analiza efektywności kosztów horyzont: 50 lat perspektywa: płatnika publicznego warunki analizy: Wielka Brytania dyskontowanie: 3,5% efekty zdrowotne i koszty	(1) wydłużony okres manifestacji skuteczności: LYG 0,51; ICER 6 390 QALYG 0,52; ICUR 6 253 GBP letrozol jest kosztowo-efektywny oraz kosztowo-użyteczny (2) skrócony okres manifestacji skuteczności: LYG 0,35; ICER 10 502 GBP QALYG 0,36; ICUR 10 379 GBP letrozol jest kosztowo-efektywny oraz kosztowo-użyteczny
Lee 2010 [39]	letrozol vs tamoksyfen analiza użyteczności kosztów horyzont: do zgonu perspektywa: płatnika publicznego warunki analizy: Korea Południowa dyskontowanie: 5% efekty zdrowotne i koszty	QALYG 0,28; ICUR 21 004 KRW letrozol jest kosztowo-użyteczny
Karnon 2010 [40]	letrozol vs tamoksyfen analiza użyteczności kosztów horyzont: 20 lat perspektywa: płatnika publicznego warunki analizy: Wielka Brytania dyskontowanie: brak danych	QALYG 0,3; ICUR 9 999 GBP letrozol jest kosztowo-użyteczny
Karnon 2005 [41]	letrozol vs tamoksyfen analiza użyteczności kosztów horyzont: do zgonu perspektywa: płatnika publicznego warunki analizy: Wielka Brytania dyskontowanie: 3,5% efekty zdrowotne i koszty	QALYG 0,33; ICUR 12 321 GBP letrozol jest kosztowo-użyteczny
Lipsitz 2010 [42]	letrozol vs anastrozol analiza użyteczności kosztów horyzont: do zgonu perspektywa: płatnika publicznego warunki analizy: Stany Zjednoczone dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów	LYG 0,25 (20,86 vs 20,61) QALYG 0,15 (14,13 vs 13,98); ICUR 25 846 USD letrozol jest kosztowo-użyteczny
Ouagari 2009 [43]	letrozol vs tamoksyfen analiza użyteczności kosztów horyzont: do zgonu perspektywa: płatnika publicznego warunki analizy: Kanada dyskontowanie: brak danych	QALYG 0,26; ICUR 10 416 CAN letrozol jest kosztowo-użyteczny

Kosa 2006 [44]	letrozol vs tamoksyfen analiza użyteczności kosztów analiza efektywności kosztów horyzont: brak danych perspektywa: płatnika publicznego warunki analizy: Węgry dyskontowanie: brak danych	LYG 250; ICER 6 060 371 HUF QALYG 277; ICUR 5 462 685 HUF letrozol jest kosztowo-efektywny oraz kosztowo- użyteczny
Hind 2007 [45]	letrozol vs tamoksyfen analiza użyteczności kosztów analiza efektywności kosztów horyzont: do zgonu perspektywa: płatnika publicznego warunki analizy: Wielka Brytania dyskontowanie: brak danych	ICUR 10 286 GBP ICER 11 113 GBP letrozol jest kosztowo-efektywny oraz kosztowo- użyteczny
Sura i Sansgiry 2012 [46]	letrozol vs tamoksyfen; letrozol vs anastrozol analiza użyteczności kosztów horyzont: 25 lat perspektywa: płatnika publicznego warunki analizy: Wielka Brytania dyskontowanie: brak danych	ICUR letrozol vs anastrozol \$78 114 ICUR letrozol vs tamoksyfen \$76 826
Przedłużone leczenie uzupełniające		
Delea 2006 [47]	letrozol vs brak terapii analiza użyteczności kosztów analiza efektywności kosztów horyzont: 30 lat perspektywa: płatnika publicznego warunki analizy: Stany Zjednoczone dyskontowanie: 3%	LYG 0,32 (14,22 vs 13,90); ICER 30 270 USD QALYG 0,34 (13,62 vs 13,28); ICUR 28 728 USD letrozol jest kosztowo-efektywny oraz kosztowo- użyteczny
Ouagari 2007 [48]	letrozol vs brak terapii analiza użyteczności kosztów analiza efektywności kosztów horyzont: do zgonu perspektywa: płatnika publicznego warunki analizy: Kanada dyskontowanie: 5%	LYG 0,466 (12,191 vs 11,86); ICER 30 100 CAN QALYG 0,267; ICUR 34 058 CAN letrozol jest kosztowo-efektywny oraz kosztowo- użyteczny
Karnon 2006 [49]	letrozol vs brak terapii analiza użyteczności kosztów analiza efektywności kosztów horyzont: do zgonu perspektywa: płatnika publicznego warunki analizy: Wielka Brytania dyskontowanie: 3,5%	LYG 0,32 (14,19 vs 13,88); ICER 11 726 GBP QALYG 0,36 (13,66 vs 13,30); ICUR 10 338 GBP letrozol jest kosztowo-efektywny oraz kosztowo- użyteczny
Hind 2007 [45]	letrozol vs brak terapii analiza użyteczności kosztów analiza efektywności kosztów horyzont: do zgonu perspektywa: płatnika publicznego warunki analizy: Wielka Brytania dyskontowanie: brak danych	ICUR 7 725 GBP ICER 8 556 GBP letrozol jest kosztowo-efektywny oraz kosztowo- użyteczny

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne współfinansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Etruzil® (letrozol; EGIS Pharmaceuticals PLC) w leczeniu uzupełniającym i przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie, w warunkach polskich.

Technika analityczna

[REDACTED]

Porównywane interwencje

W ramach analizy porównywano cztery wykluczające się schematy leczenia:

[REDACTED]

W ramach wariantu analizy wrażliwości rozpatrywano porównanie [REDACTED]

[REDACTED]

Perspektywa

Perspektywa rozszerzona płatnika za świadczenia medyczne (płatnik publiczny – Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) oraz perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych (płatnika publicznego, Narodowy Fundusz Zdrowia).

Horyzont czasowy

Dożywotni (w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ skrócenia horyzontu czasowego analizy do 5 lat od momentu zastosowania pierwszej dawki letrozolu w analizowanym wskazaniu w grupie badanej, co odpowiada w przybliżeniu planowanemu okresowi obserwacji w ramach oceny przeżycia bez nawrotu wśród pacjentek włączonych do badań).

W przypadku analizy minimalizacji kosztów stosowania letrozolu i stosowania anastrozolu w analizowanym wskazaniu, horyzont czasowy został ustalony na poziomie od 1 roku do 5 lat, czyli w okresie manifestacji różnicy w kosztach pomiędzy porównywanymi interwencjami, przy zakładanym braku różnic w ich efektywności klinicznej.

Dyskontowanie

Roczna stopa dyskontowa dla kosztów - 5,0%;

Roczna stopa dyskontowa dla efektów - 3,5%.

Koszty

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztów istotne z perspektywy płatnika publicznego:

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 29. Stany zdrowia uwzględnione w modelu

Stan	Charakterystyka stanu
[Redacted]	[Redacted]

Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Uwzględniono wyłącznie bezpośredni wpływ ocenianej interwencji na prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby nowotworowej oraz wystąpienia zgonu przed nawrotem choroby nowotworowej wśród pacjentek z analizowanej populacji (w ramach badania BIG 1-98 zaobserwowano nieistotnie statystycznie różnice w ryzyku zgonu przed nawrotem choroby, które zostały uwzględnione w ramach niniejszego opracowania).

Ze względu na istotną różnicę w śmiertelności pacjentek po nawrocie odległym choroby, modelowany przebieg leczenia uwzględnia również pośredni wpływ na ryzyko zgonu z powodu raka piersi wśród pacjentek z analizowanej populacji (poprzez redukcję ryzyka nawrotu choroby redukcji ulegnie również ryzyko zgonu z powodu raka piersi).

Parametr	Wartość	Badanie
Względny hazard (HR) wystąpienia choroby po zastosowaniu letrozolu w miejsce tamoksyfenu	0,82	BIG 1-98
Względny hazard (HR) wystąpienia choroby po zastosowaniu letrozolu w miejsce placebo po 5-letniej hormonoterapii tamoksyfenem	0,58	MA.17
Prawdopodobieństwo (roczne) zgonu z powodu raka piersi po wystąpieniu nawrotu odległego	37,3%	Przegląd NICE

Kluczowe założenia modelu (analizy ekonomicznej)

- analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. ,

- populację stanowią pacjentki po menopauzie z wczesnym, hormonozależnym rakiem piersi,

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

Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Walidacja zewnętrzna

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	brak
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały	NIE	Nie wykazano poprawy jakości życia u pacjentów, przy ocenie letrozolu w porównaniu z placebo. Letrozol raczej pogarszał wskaźniki jakości życia niż je poprawiał. Brak danych odnośnie jakości życia w analizie klinicznej dla porównania letrozol

wykazane w analizie klinicznej?		vs tamoksyfen.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	brak
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W oparciu o model NICE, pominięto spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	brak

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Charakterystyczną cechą modelu jest przypisanie najwyższego znaczenia pierwszorzędnym punktom końcowym z badań klinicznych (przeżycie wolne od choroby nowotworowej) – co odpowiada przejściu pomiędzy stanem „pełnego zdrowia” (wczesny hormonozależny rak piersi) a stanem nawrotu choroby (nawrót choroby regionalny, lokalny, do piersi przeciwstawnej oraz nawrót odległy choroby).

Ze względu na opisany powyżej sposób modelowania oraz przyjęte założenia, model wykazuje różnice w jakości życia pacjentów stosujących różne schematy leczenia. Wynik taki nie odpowiada wynikom z badań klinicznych (brak danych lub dane wskazujące efekt przeciwny).

Ograniczeniem przedstawionego modelu jest wybór komparatorów. Komparatorami nie są różne substancje lecznicze (np. tamoksifen vs letrozol) ale schematy leczenia. Wynika to z zarejestrowanych wskazań poszczególnych substancji leczniczych. Ograniczenie to jest o tyle istotne, iż poszczególne schematy leczenia wzajemnie się wykluczają. Niemożliwe jest np. stosowanie u jednego pacjenta jednocześnie schematów: II. Tamoksyfen (5 lat) + Letrozol (5 lat) oraz III. Letrozol (5 lat) + Placebo (5 lat).

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania ocenianych schematów leczenia

Schemat leczenia / porównanie	Efekty		Koszty [zł]	
	LY	QALY	NFZ + pacjent	NFZ
██████████	████	████	██████	██████
██████████	████	████	██████	██████
██████████	████	████	██████	██████
██████████	████	████	██████	██████
██████████	████	████	██████	██████
██████████	████	████	██████	██████
██████████	████	████	██████	████

Tabela 32. Zestawienie kosztów (zł) dla porównania ocenianych schematów leczenia

Kategoria kosztów	Schemat I	Schemat II	Schemat III	Schemat IV
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 33. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Schemat leczenia	CER	CUR	ICER*	ICUR*
Perspektywa płatnika publicznego				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent)				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* w odniesieniu do Schematu I (Tamoksyfen (5 lat) + Placebo (5 lat))

Na podstawie analizy kosztów-efektywności można stwierdzić, że [REDACTED]

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, iż [REDACTED]

[REDACTED]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł, ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Etruzil®, z perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent) wynoszą odpowiednio:

[REDACTED]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono dla analizy alternatywnych scenariuszy, analizy jednokierunkowej i analizy probabilistycznej. Pominęto wyniki dla analizy wrażliwości dla porównania Etruzilu z anastrozolem przy użyciu analizy minimalizacji kosztów oraz analizy oceny zasadności ekonomicznej zastosowania letrozolu (Etruzil®) we wskazaniu niezarejestrowanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W pierwszym przypadku (analiza minimalizacji kosztów) ten sam wariant rozpatrywany jest w analizie alternatywnych scenariuszy (scenariusz D).

W drugim przypadku (wskazanie niezgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego), oszacowania opierają się na inter- i ekstrapolacji wyników badań BIG 1-98 oraz MA.17. Nie jest to sposób właściwy. Właściwym sposobem postępowania w celu analizy opłacalności letrozolu (Etruzilu) w leczeniu sekwencyjnym, jest przeprowadzenie przeglądu systematycznego doniesień naukowych w celu odnalezienia dowodów skuteczności (lub nieskuteczności) jego stosowania w porównaniu do alternatywnych technologii w tym wskazaniu. W dostarczonym przeglądzie systematycznym (Przegląd systematyczny badań klinicznych. Analiza kliniczna produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) stosowanego w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie. [REDACTED]

[REDACTED],
nie poszukiwano tego typu badań.

Tabela 34. Wyniki analizy alternatywnych scenariuszy, perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent)

Scenariusz	Opis założeń scenariusza	Schemat III vs Schemat I (LET vs TAM – leczenie uzupełniające)		Schemat III vs Schemat IV (LET vs ANA – leczenie uzupełniające)		Schemat II vs Schemat I (LET vs PLA – przedłużone I. uzupełniające)	
		ICUR [zł/QALYG]	Progowa CZN [zł/opakowanie]	Koszt inkrementalny (zł)	Progowa CZN [zł/opakowanie]	ICUR/ICER [zł/QALYG]	Progowa CZN [zł/opakowanie]
A							
B							
C							
D							
E							
F							
G							
H							

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

Tabela 35. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent)

Parametr	Schemat III vs Schemat I (LET vs TAM – leczenie uzupełniające)				Schemat III vs Schemat IV (LET vs ANA – leczenie uzupełniające)				Schemat II vs Schemat I (LET vs PLA – przedłużone I. uzupełniające)			
	ICUR [zł/QALYG]		Progowa CZN [zł/opakowanie]		Koszt inkrementalny (zł)		Progowa CZN [zł/opakowanie]		ICUR [zł/QALYG]		Progowa CZN [zł/opakowanie]	
	LCI	UCI	LCI	UCI	LCI	UCI	LCI	UCI	LCI	UCI	LCI	UCI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 36. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent)

	Schemat III vs Schemat I (LET vs TAM – leczenie uzupełniające)			Schemat III vs Schemat IV (LET vs ANA – leczenie uzupełniające)			Schemat II vs Schemat I (LET vs PLA – przedłużone l. uzupełniające)		
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Na podstawie przedstawionej analizy wrażliwości można stwierdzić, że:

- porównanie Etruzilu z [REDACTED] w leczeniu uzupełniającym – jest porównaniem obarczonym największą niepewnością. Parametrami w największym stopniu wpływającymi na wynik są horyzont czasowy analizy, początkowy wiek pacjentki oraz wartości ilorazu ryzyka dla parametrów skuteczności klinicznej (dla górnego zakresu przedziału ufności parametrów skuteczności klinicznej terapia tamoksyfenem staje się terapią dominującą).
- porównanie Etruzilu z [REDACTED] w leczeniu uzupełniającym – dla wszystkich rozpatrywanych wariantów/scenariuszy stosowanie Etruzilu wiąże się inkrementalnymi oszczędnościami. Jest to spowodowane niższym kosztem nabycia Etruzilu od anastrozolu (efekty zdrowotne są identyczne w związku z przyjęciem założenia o identycznej skuteczności obu leków)
- porównanie Etruzilu z [REDACTED] w przedłużonym leczeniu uzupełniającym – dla wszystkich rozpatrywanych wariantów/scenariuszy stosowanie Etruzilu jest kosztowo efektywne (przy założeniu progu opłacalności w wysokości 99 543 zł/QALYG).

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Etruzil® (letrozol; EGIS Pharmaceuticals PLC) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie w warunkach polskich, w horyzoncie czasowym od września 2012 roku do końca 2014 roku.

Populacja i wielkość sprzedaży

W analizie uwzględniono trzy warianty oszacowania populacji:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wariant	2012 r.	2013 r.	2014 r.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ponadto w ramach każdego z ww. wariantów rozpatrywano trzy scenariusze oceny wielkości analizowanej populacji: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz osobno z perspektywy pacjentki.

Horyzont czasowy

2 lata i 4 miesiące (od września 2012 r. do końca 2014 r.)

Kluczowe założenia

- populację stanowią pacjentki po menopauzie z wczesnym, hormonozależnym rakiem piersi;
- ocenianą technologią lekową jest stosowanie produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) w leczeniu uzupełniającym pacjentek z ww. populacji, przedłużonym leczeniu uzupełniającym wśród pacjentek, które otrzymywały tamoksyfen przez okres 5 lat oraz w ramach wariantu analizy wrażliwości rozpatrywano stosowanie letrozolu w leczeniu uzupełniającym wśród pacjentek, które otrzymywały tamoksyfen przez okres 2 – 3 lat (schemat niezgodny z zarejestrowanymi wskazaniami);

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Koszty

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text block]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród onkologów
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	analiza podstawowa pomija koszty związane z leczeniem, są one jednak uwzględnione w analizie wrażliwości
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nd	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	nie przedstawiono metodologii oszacowania populacji w wariancie wg Podmiotu odpowiedzialnego
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	████████████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	██████████ ██████████ ██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████

* oszacowania wg wariantu populacyjnego (metoda I)

** oszacowania wg wariantu populacyjnego (metoda I i II)

*** pacjenci leczeni Etruzilem w drugiej linii (wczesny, hormonozależny rak piersi), wynik przedstawiony jako liczba osobołat (na podstawie liczby refundowanych w 2011 r. opakowań)

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący, wariant „populacyjny” [zł]

Kategoria kosztów	Rok 2012	Rok 2013	Rok 2014
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
██████████	█	█	█
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa świadczeniobiorcy			
██████████	█	█	█
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy, wariant „populacyjny” [zł]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa świadczeniobiorcy			
██████████	██████████	██████████	██████████

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

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne – wariant „populacyjny” [zł]

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perspektywa świadczeniobiorcy			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne – wariant „populacyjny” (min./maks.) [zł]

	Kategoria kosztów	Rok 2012	Rok 2013	Rok 2014
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perspektywa świadczeniobiorcy			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perspektywa świadczeniobiorcy			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

dodatkowe wydatki z perspektywy świadczeniobiorcy:

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Analiza wariantów (oszacowania populacji)

W ramach walidacji przedstawionych wyników przeprowadzono obliczenia w następujących wariantach:

[REDACTED]
 [REDACTED]

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne – różne warianty oszacowania populacji [zł]

Scenariusz (wariant)	2012 r.	2013 r.	2014 r.
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa świadczeniobiorcy			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

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

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości rozważano następujące scenariusze:

[REDACTED]
 [REDACTED]

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne – scenariusze analizy wrażliwości [zł]

Scenariusz	2012 r.	2013 r.	2014 r.
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa świadczeniobiorcy			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Tabela 45. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (od września 2012 r. do końca 2014 r.)			
	2012 r.	2013 r.	2014 r.	Łącznie
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Opis rozwiązań proponowanych przez Wnioskodawcę:

[redacted]

[Redacted text block]

Uwagi analityka:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Odnośnie rozwiązania 3.

7. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

7.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 46. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
PUO 2011 (Polska) [4]	Rak piersi (leczenie uzupełniające)	Leczenie letrozolem może być stosowane wyłącznie u kobiet po menopauzie (chore do 60 rż., u których menopauza wystąpiła w ciągu ostatniego roku lub w związku z CTH – konieczność biochemicznej weryfikacji stanu hormonalnego). Wskazaniem do zastosowania inhibitorów aromatazy w uzupełniającej HTH są przeciwwskazania do leczenia tamoksyfenem lub wystąpienie niepożądanych działań w trakcie stosowania tego leku (np. powikłania zatorowo-zakrzepowe, rak błony śluzowej macicy, przerost błony śluzowej macicy, uderzenia gorąca, zaćma).
ESMO 2011 (Europa) [5]	Rak piersi (leczenie uzupełniające)	U kobiet po menopauzie inhibitory aromatazy mogą być używane od początku terapii uzupełniającej przez 5 lat (...) lub mogą być przepisane jako przedłużenie terapii po 2-3 latach tamoksyfenu. W przypadku pacjentów leczonych tamoksyfenem zaleca się zmianę na IA po 2-3 latach leczenia. U pacjentów, którzy ukończyli 5-letnie leczenie tamoksyfenem zaleca się zastosowanie IA przez 2-5 lat.
NCI 2011 (USA) [6]	Rak piersi (leczenie uzupełniające)	Inhibitory aromatazy są terapią uzupełniającą pierwszego rzutu dla kobiet po menopauzie , jednakże z powodu braku dowodów świadczących o przewadze inhibitorów aromatazy w odniesieniu do przeżycia, tamoksyfen pozostaje nadal rozsądną alternatywą leczenia raka piersi.
NCCN 2011 (USA) [7]	Rak piersi (leczenie uzupełniające)	W przypadku kobiet po menopauzie chorych na raka piersi zaleca się stosowanie inhibitorów aromatazy przez 5 lat (według ekspertów trzy selektywne inhibitory aromatazy: anastrozol, letrozol i eksemestan wykazały w badaniach podobną skuteczność w leczeniu nowotworów i profil bezpieczeństwa). Pacjentki, które miały przeciwwskazania do stosowania inhibitorów aromatazy lub wykazywały nietolerancję w stosunku do tej grupy leków powinny przyjmować tamoksyfen przez okres 5 lat. Ponadto leczenie inhibitorami aromatazy we wskazaniu leczenia uzupełniającego zalecane jest w ramach leczenia sekwencyjnego tj. tamoksyfen przez 2-3 lata, następnie inhibitory aromatazy do pełnych 5 lat terapii lub odwrotnie bądź w schemacie leczenia przedłużonego - tamoksyfen przez 4,5-6 lat, a następnie inhibitory aromatazy przez 5 lat.
ASCO 2010 (USA) [8]	Rak piersi (leczenie uzupełniające)	Rekomendowane jest użycie inhibitorów aromatazy w terapii uzupełniającej hormonozależnego raka piersi, jako leczenia pierwszego rzutu / terapii sekwencyjnej (w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby) lub przedłużenia terapii tamoksyfenem.
KCE 2010 (Belgia) [9]	Rak piersi (leczenie uzupełniające)	Kobiety po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi powinny stosować hormonoterapię uzupełniającą (adjuwantową) przy użyciu jednej z opcji: tamoksyfen (5 lat); anastrozol (5 lat) lub letrozol (5 lat) ; tamoksyfen (2-3 lata) a następnie inhibitor aromatazy (tak długo aby sumaryczny czas hormonoterapii wynosił 5 lat); inhibitor aromatazy (2 lata) a następnie tamoksyfen (tak długo aby sumaryczny czas hormonoterapii wynosił 5 lat).
SEOM 2010 (Hiszpania)	Rak piersi (leczenie)	Zaleca się stosowanie anastrozolu, letrozolu, a w ostatnim czasie także eksemestanu jako leczenia uzupełniającego przez okres 5 lat. Anastrozol lub eksemestan są także rekomendowane jako terapia sekwencyjna, uzupełniająca po

[10]	uzupełniająca)	2-3 latach leczenia tamoksyfenem. Uzupełniająca terapia za pomocą letrozolu może być stosowana po 5 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.
NICE 2009 (Wlk. Brytania) [11]	Rak piersi (leczenie uzupełniająca)	Rekomendowane jest stosowanie anastrozolu lub letrozolu jako pierwszego leku w hormonoterapii uzupełniającej trwającej 5 lat, stosowanie letrozolu w ramach kontynuacji hormonoterapii po zakończeniu 5-letniego leczenia tamoksyfenem. W przypadku przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów aromatazy rekomendowane jest stosowanie tamoksyfenu.

7.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS 2010 (Francja) [50]	Rak piersi (leczenie uzupełniająca)	Podtrzymanie decyzji z 2007 r. o 100% refundacji we wskazaniu: leczenie uzupełniająca hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium u kobiet po menopauzie. Uzasadnienie: Nowe dane z badania BIG 1-98 uprzednio zbadane przez Komisję Przejrzystości (patrz opinia z 03 stycznia 2007) potwierdzają wyższość monoterapii letrozolem nad monoterapią tamoksyfenem w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby. Wyższość letrozolu w tym kryterium można zaobserwować bez względu na wiek pacjentek.
CED 2008 (Kanada) [51]	Rak piersi (leczenie uzupełniająca)	CED rekomenduje aby letrozol (Femara) był nadal refundowany (...) jako alternatywa dla tamoksyfenu w leczeniu uzupełniająca hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium u kobiet po menopauzie przez maksymalnie 5 lat. Uzasadnienie: Komitet wskazał, iż istnieje statystycznie istotna przewaga letrozolu nad tamoksyfenem w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby (DFS). Koszt letrozolu jest podobny do kosztu innych substancji z tej samej klasy leków. ICER dla letrozolu jest w zakresie uznawanym za efektywny kosztowo.
PBAC 2007 (Australia) [52]	Rak piersi (leczenie uzupełniająca)	Pozytywna opinia w sprawie finansowania produktu leczniczego Femara® (letrozol) w przedłużonym leczeniu uzupełniająca raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania po zastosowaniu terapii tamoksyfenem.
SMC 2006 (Szkocja) [53]	Rak piersi (leczenie uzupełniająca)	Całkowita refundacja. Letrozol jest zaakceptowany w Szkocji we wskazaniu: leczenie uzupełniająca (adjuwantowe) hormonozależnego inwazyjnego raka piersi we wczesnym stadium u kobiet po menopauzie. Uwaga: w tym samym wskazaniu istnieje inny inhibitor aromatazy o niższej cenie. Uzasadnienie: Wykazano korzyść letrozolu nad standardową terapią antyestrogenową w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby (...). Jest alternatywą dla obecnie funkcjonujących terapii i ma inny zakres działań niepożądanych. W lutym 2005 SMC zaakceptował także letrozol po standardowej terapii tamoksyfenem.

7.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 48. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące letrozolu w leczeniu wczesnego raka piersi w I rzucie hormonoterapii - podsumowanie

	Organizacja (skrót), rok Kraj / region	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	PUO 2011 (Polska)		+		- W przypadku przeciwwskazań do stosowania tamoksyfenu - Chore do 60 rż., u których menopauza wystąpiła w ciągu ostatniego roku lub w związku z CTH – konieczność biochemicznej weryfikacji stanu hormonalnego
	ESMO 2011 (Europa)	+			-
	NCI 2011 (USA)	+			-

Rekomendacje refundacyjne	NCCN 2011 (USA)	+			-
	ASCO 2010 (USA)	+			-
	KCE 2010 (Belgia)	+			-
	SEOM 2010 (Hiszpania)	+			-
	NICE 2009 (Wlk. Brytania)	+			-
	HAS 2010 (Francja)	+			-
	CED 2008 (Kanada)	+			-
	PBAC 2007 (Australia)	+			-
	SMC 2006 (Szkocja)	+			-

8. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■

Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Etruzil jest finansowany w pięciu krajach UE i EFTA (na trzydzieści, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany ze 100 % odpłatnością.

Rozpatrywany lek jest finansowany w

9. Opinie ekspertów

Tabela 50. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania letrozolu w leczeniu wczesnego raka piersi w I rzucie hormonoterapii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
■	Badania kliniczne wskazują, że letrozol wykazuje podobną do anastrozolu skuteczność w leczeniu I linii chorych na wczesnego raka piersi. Ponieważ obecnie niektóre anastrozole są finansowane ze środków publicznych w tym wskazaniu, z merytorycznego punktu widzenia trudno podważyć celowość finansowania letrozoli, np. Etruzilu.	-	Badania kliniczne wskazują, że letrozol wykazuje podobną do anastrozolu skuteczność w leczeniu I linii chorych na wczesnego raka piersi. Ponieważ obecnie niektóre anastrozole są finansowane ze środków publicznych w tym wskazaniu, z merytorycznego punktu widzenia trudno podważyć celowość finansowania letrozoli, np. Etruzilu.
■	Leczenie wczesnego raka piersi ma charakter radykalny, zwiększając szanse na pełne wyleczenie lub opóźnienie nawrotu/rozstępu choroby w grupie pacjentek z ryzykiem nawrotu, po menopauzie, z obecnością receptorów hormonalnych. Lek jest szczególnie cenny w grupie chorych wymagających tego typu terapii, u których stwierdza się przeciwwskazania do leczenia tamoksyfenem.	Lek nie powinien być stosowany u chorych przed menopauzą oraz bez ekspresji receptorów hormonalnych	Hormonoterapia wczesnego raka piersi w I rzucie z zastosowaniem Etruzilu jest cenną opcją terapeutyczną. Według najważniejszych rekomendacji światowych oraz europejskich tego typu terapia z udziałem inhibitora aromatazy powinna stanowić powszechny standard postępowania. Wynika to szczególnie z korzystnego wpływu na czas do nawrotu choroby, niestety przy stosunkowo niewielkim bezwzględny zysku w przeżyciach całkowitych. Biorąc jednak pod uwagę liczbę chorych wymagających tego typu terapii na świecie to nawet ten niewielki wpływ na czas przeżycia całkowitego przekłada się na uratowanie życia kilkudziesięciu tysiącom kobiet rocznie w skali globalnej. Lek ten może być także opcją w grupie chorych ze wskazaniem do leczenia hormonalnego przy przeciwwskazaniach do leczenia tamoksyfenem.

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Etruzil 2,5 mg (letrozol) we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii. Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 09.05.2012r. dotyczyło przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

W związku z przedłożeniem przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Uzupełnione analizy Ministerstwo Zdrowia przekazało w dniu 18.07.2012r., zatem ustawowy termin przekazania analizy weryfikacyjnej oraz rekomendacji Prezesa Agencji upływa 16.08.2012r.

Problem zdrowotny

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Jednocześnie jest przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet. Od początku lat 60, w Polsce obserwuje się rosnącą umieralność spowodowaną tym nowotworem.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2009 roku stwierdzono wśród kobiet w Polsce 15752 nowe zachorowania na raka piersi (wskaźnik struktury — 22,8 %). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł w 2009 roku 50,4/100 000. W 2009 roku odnotowano 5242 zgony z powodu raka piersi (wskaźnik struktury — 12,8 %). Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w 2009 roku 14,1/100 000.

Alternatywne technologie medyczne

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym (aromatazę) poprzez kompetycyjne wiązanie się z hemem cytochromu P450 aromatazy prowadząc do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których jest obecny. Obecnie letrozol finansowany jest ze środków publicznych we wskazaniu: nowotwory złośliwe, rak piersi w II rzucie hormonoterapii i znajduje się we wspólnej grupie limitowej z anastrozolem: 132.0.

Zarówno na podstawie rekomendacji klinicznych, jak i opinii ekspertów można stwierdzić, iż w leczeniu pierwszego rzutu raka piersi, oprócz letrozolu, stosuje się inny inhibitor aromatazy: anastrozol, a także tamoksyfen, należący do grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM).

Anastrozol finansowany jest w ramach grupy limitowej 132.0 „Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy”, we wskazaniach: nowotwory złośliwe; rak piersi w II rzucie hormonoterapii oraz wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii. Tamoksyfen finansowany jest we wskazaniu nowotwory złośliwe, w ramach grupy 130.0 „Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny – tamoksyfen”. Obydwa leki wydawane są bezpłatnie.

Skuteczność kliniczna

W analizie klinicznej uwzględniono dwa pierwotne badania z randomizacją: BIG 1-98, w którym letrozol porównywano z tamoksyfenem oraz NCIC CTG MA .17, porównujące letrozol z placebo. Badanie BIG 1-98 dotyczyło leczenia uzupełniającego (podstawowego) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania. Do badania NCIC CTG MA .17 włączono pacjentki, które wcześniej, przez 5 lat, otrzymywały standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem, zaś letrozol lub placebo podawano w ramach przedłużonego leczenia uzupełniającego.

Nie odnaleziono opublikowanych wyników badań, bezpośrednio porównujących letrozol z anastrozolem, a wobec różnic metodologicznych pomiędzy próbami klinicznymi, w których testowano letrozol i anastrozol, ostatecznie odstąpiono również od wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator

(tamoksyfen). W badaniu BIG 1-98 wykonano dwa typy analiz: analizę ITT, obejmującą wyniki wszystkich pacjentek zrandomizowanych do poszczególnych grup niezależnie od przyjmowanego leczenia oraz analizę IPCW (ang. Inverse Probability of Censoring Weighted), obejmującą wyniki populacji osób leczonych wyłącznie monoterapią letrozolem lub tamoksyfenem.

Letrozol vs tamoksyfen

Przy ocenie przeżycia całkowitego, w analizie ITT nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą letrozolu a tamoksyfenu, dla żadnego z analizowanych okresów obserwacji (mediana: 25,8, 51, 74, 76 oraz 104,4 miesiąca). Dla okresu obserwacji wynoszącego 8,7 lat (104,4 miesiąca) prawdopodobieństwo braku przeżycia było o 13% mniejsze w grupie z letrozolem w porównaniu do grupy tamoksyfenu, niemniej wynik znajdował się na granicy istotności statystycznej: HR=0,87 (95% CI: 0,77; 1,00).

W grupie z letrozolem prawdopodobieństwo braku przeżycia wolnego od progresji choroby (DFS) było istotnie mniejsze w porównaniu z grupą tamoksyfenu, we wszystkich analizowanych okresach obserwacji. Po 8,7 latach obserwacji hazard względny wyniósł 0,86 (95% CI: 0,78; 0,96). Różnice na korzyść letrozolu odnotowano także przy ocenie braku przeżycia wolnego od choroby systemowej. Niemniej różnica była istotna statystycznie jedynie w okresie obserwacji wynoszącym 25,8 miesiąca: RR=0,83 (95% CI: 0,72; 0,97), natomiast w 51-miesięcznym okresie obserwacji, nie przekroczyła progu istotności statystycznej.

Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (TTR) był znamienne dłuższy w grupie letrozolu w porównaniu z tamoksyfenem. Hazard względny, przy medianie obserwacji wynoszącej 8,7 lat, był równy 0,86 (95% CI: 0,76; 0,98). Oznacza to, że w grupie letrozolu prawdopodobieństwo braku przeżycia wolnego od nawrotu choroby stanowiło 86% tego prawdopodobieństwa w grupie z tamoksyfenem. Wynik był istotny statystycznie. Przy ocenie braku przeżycia wolnego od odległego nawrotu choroby (TTDR), dla okresu obserwacji wynoszącego 8,7 lat hazard względny wyniósł 0,86 (95% CI: 0,74; 1,00), zatem prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było o 14% mniejsze w grupie letrozolu w porównaniu z tamoksyfenem, a wynik był na granicy istotności statystycznej. Istotne statystycznie różnice pod tym kątem odnotowano natomiast dla okresów obserwacji, dla których mediana wyniosła 25,8 miesięcy, 51 miesięcy oraz 74 miesiące.

W grupie z letrozolem ryzyko wystąpienia miejscowego nawrotu raka piersi było mniejsze w porównaniu z grupą tamoksyfenu. Wynik był znamieny statystycznie jedynie w krótszych okresach obserwacji: 25,8 miesięcy: RR=0,57 (95% CI: 0,34; 0,96); NNT= 251 (95% CI: 127; 3530) oraz 51 miesięcy: RR=0,50 (95% CI: 0,29; 0,86); NNT=74 (95% CI: 43; 247). W 74-miesięcznej obserwacji wynik nie przekroczył progu istotności statystycznej. Ryzyko wystąpienia regionalnego nawrotu choroby w obrębie piersi było natomiast nieco większe w grupie z letrozolem w porównaniu z tamoksyfenem, jednak wyniki nie były istotne statystycznie dla żadnego z analizowanych okresów obserwacji. Przy ocenie odległego nawrotu choroby istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano jedynie w krótkim okresie obserwacji (mediana 25,8 miesięcy): RR=0,76 (95% CI: 0,63; 0,92), NNT=130 (95% CI: 71; 550).

Częstość występowania zarówno raka drugiej piersi, jak i nowotworów innych niż rak piersi była mniejsza w grupie z letrozolem w porównaniu z tamoksyfenem, niemniej nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami dla żadnego z analizowanych okresów obserwacji. Różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi nie były także statystycznie istotne przy ocenie częstości występowania zgonów.

Letrozol vs placebo

W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 2,5 roku, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie przeżycia całkowitego, jak również przeżycia wolnego od raka drugiej piersi. W grupie letrozolu prawdopodobieństwo wystąpienia braku przeżycia wolnego od choroby było znamienne mniejsze i stanowiło 58% tego prawdopodobieństwa w grupie placebo: HR=0,58 (95% CI: 0,45; 0,76). Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano także przy ocenie braku przeżycia wolnego od odległych nawrotów choroby. Hazard względny wyniósł 0,60 (95% CI: 0,43; 0,84), zatem prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było o 40% mniejsze w grupie letrozolu w porównaniu z placebo.

W grupie letrozolu ryzyko wystąpienia nawrotu choroby było statystycznie istotnie mniejsze w porównaniu z placebo. Ryzyko względne wyniosło 0,59 (95% CI: 0,45; 0,78). Pomiedzy grupami odnotowano znamienne

różnice, na korzyść letrozolu zarówno pod kątem częstości występowania miejscowego, jak i odległego nawrotu choroby. Ryzyko względne wyniosło odpowiednio 0,41 (95% CI: 0,19; 0,87) i 0,64 (95% CI: 0,45; 0,89). W 2,5-letnim okresie obserwacji nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie częstości występowania nowego raka drugiej piersi oraz zgonu z powodu raka piersi, innego nowotworu lub z innych przyczyn.

Częstość występowania poprawy jakości życia ocenianej kwestionariuszem SF-36, w 36-miesięcznym okresie obserwacji, była zbliżona w ocenianych grupach terapeutycznych. Wyjątek stanowiła ogólna ocena stanu zdrowia, przy ocenie której uzyskano znamienne statystycznie różnice na niekorzyść letrozolu. Prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy ogólnej oceny stanu zdrowia w grupie letrozolu stanowiło 91% tego prawdopodobieństwa w grupie placebo: RB=0,91 (95% CI: 0,84; 0,99). Na niekorzyść letrozolu przemawia także znamienne większe w porównaniu z placebo prawdopodobieństwo wystąpienia pogorszenia ogólnej oceny stanu psychicznego: RR=1,12 (95% CI: 1,01; 1,23), pogorszenia jakości życia w sferze aktywności fizycznej: RR= 1,12 (95% CI: 1,04; 1,21), bólu fizycznego: RR= 1,10 (95% CI: 1,02; 1,18), ograniczeń funkcjonowania związanych ze stanem psychicznym: RR=1,13 (95% CI: 1,01; 1,26) oraz pogorszenia ogólnej oceny stanu zdrowia: RR=1,10 (95% CI: 1,02; 1,19). Pogorszenie jakości życia w pozostałych domenach również występowało częściej wśród pacjentów leczonych letrozolem, w porównaniu z placebo, niemniej różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Jakość życia oceniano również przy użyciu kwestionariusza MENQOL. W grupie letrozolu odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa jakości życia w zakresie aktywności nerwowo-mięśniowej był mniejszy w porównaniu z placebo. Względna korzyść wyniosła 0,83 (95% CI: 0,77; 0,90). Odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie w ocenie tego parametru był natomiast w grupie letrozolu większy niż w grupie placebo: RR=1,31 (95% CI: 1,16; 1,49). Wyniki były istotne statystycznie. Zmienne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano także przy ocenie pogorszenia jakości życia w domenie aktywności fizycznej. Ryzyko względne wyniosło 1,12 (95% CI: 1,02; 1,22), na niekorzyść letrozolu.

Bezpieczeństwo stosowania

Spośród ocenianych w badaniu BIG 1-98 zdarzeń niepożądanych, w 74-miesięcznym okresie obserwacji, istotnie rzadziej w grupie z letrozolem w porównaniu z tamoksyfenem występowały: zdarzenia zakrzepowozatorowe, w tym zdarzenia stopnia 3-5. (RR=0,61 (95% CI: 0,45; 0,82) oraz RR=0,58 (95% CI: 0,38; 0,90)), krwawienia z pochwy (RR= 0,47 (95% CI: 0,37; 0,59)), konieczność wykonania biopsji endometrium (RR=0,22 (95% CI: 0,17; 0,29)), uderzenia gorąca (RR=0,89 (95% CI: 0,82; 0,96) oraz nocne poty (RR=0,85 (95% CI: 0,74; 0,96)). Istotnie częściej w grupie letrozolu odnotowywano natomiast zdarzenia sercowe stopnia 3-5 (RR= 1,82 (95% CI: 1,30; 2,55)), chorobę niedokrwienną serca stopnia 3-5 (RR= 1,92 (95% CI: 1,19; 3,09)), złamania kości (RR=1,48 (95% CI: 1,22; 1,79)), w tym złamania kości stopnia 3-5 (RR=1,95 (95% CI: 1,36; 2,80)), osteoporozę (RR=2,30 (95% CI: 1,68; 3,14)), bóle stawów (RR=1,36 (95% CI: 1,21; 1,52)) oraz hiperholesterolemię (RR=2,04 (95% CI: 1,89; 2,20)).

W badaniu NCIC CTG MA .17, w 2,5-letnim okresie obserwacji, wśród zdarzeń niepożądanych, które występowały rzadziej w grupie letrozolu, istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami odnotowano jedynie przy ocenie częstości występowania krwawień z pochwy (RR=0,74 (95% CI: 0,60; 0,91)). Istotne statystycznie różnice pomiędzy letrozolem a placebo, na niekorzyść letrozolu, uzyskano przy ocenie częstości rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (RR=1,36 (95% CI: 1,05; 1,76)), anoreksji (RR=1,29 (95% CI: 1,02; 1,65)), bólów stawów (RR=1,23 (95% CI: 1,11; 1,36)), bólów mięśni (RR=1,23 (95% CI: 1,07; 1,41)), łysienia (RR=1,42 (95% CI: 1,09; 1,85)) oraz osteoporozy (RR=1,35 (95% CI: 1,11; 1,65)).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza kosztów-efektywności

Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w wyniku zastosowania produktu leczniczego Etruzil®

[REDACTED]

Analiza kosztów-użyteczności

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, iż [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Cena progowa

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 99 543 zł, ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Etruzil®, z perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent) wynoszą odpowiednio:

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W wariancie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie osiem pozytywnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania inhibitorów aromatazy (letrozolu lub anastrozolu) w leczeniu uzupełniającym hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium u kobiet po menopauzie: PUO 2011, ESMO 2011, NCI 2011, NCCN 2011, ASCO 2010, KCE 2010, SEOM 2010, NICE 2009. Jedynie w zaleceniach polskich (PUO 2011) przedstawiono ograniczenia stosowania tych leków, zgodnie z którymi wskazaniem do zastosowania inhibitorów aromatazy w uzupełniającej hormonoterapii są przeciwwskazania do leczenia tamoksyfenem lub wystąpienie niepożądanych działań w trakcie stosowania tego leku (np. powikłania zatorowo-zakrzepowe, rak błony śluzowej macicy, przerost błony śluzowej macicy, uderzenia gorąca, zaćma).

We wszystkich odnalezionych rekomendacjach dotyczących finansowania (HAS 2010, CED 2008, PBAC 2007, SMC 2006) zaleca się refundację letrozolu w leczeniu uzupełniającym hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie.

11. Źródła

Piśmiennictwo

1	Jassem J., Bobek-Billewicz B., Krzakowski M., i in. Rak piersi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Via Medica, 2009.
2	Krajowy Rejestr Nowotworów (http://epid.coi.waw.pl/krm/) – dostęp: czerwiec 2012
3	Lindert O., Skrzypulec-Plinta R., Chełmicki Z., i in.. Zastosowanie hormonoterapii w ginekologii onkologicznej i terapii raka piersi. Przegląd Menopauzalny 2010; 2: 78-83.
4	Krzakowski M, i in. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011r. Polska Unia Onkologii, Warszawa 2011.
5	European Society for Medical Oncology. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Wrzesień 2011.
6	National Cancer Institute (http://www.cancer.gov/cancertopics/treatment/aromatase-inhibitors/Page4) – dostęp: czerwiec 2012
7	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Breast Cancer, 2011
8	American Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer. 2010.
9	Belgian Health Care Knowledge Centre. Scientific support of the College of Oncology: update of the national guidelines on breast cancer. Listopad 2010.
10	Sociedad Espanola de Oncologia Clinica. 2010
11	National Institute for Health and Clinical Excellence. Early and locally advanced breast cancer Diagnosis and treatment. Luty 2009.
12	Dowsett M., Cuzick J., Ingle J. et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 509-518.
13	Josefsson M.L., Leinster S.J. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: Meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy. Breast. 2010; 19: 76-83.
14	Dellapasqua S., Colleoni M. Letrozole. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2010; 6: 251-259.
15	Amir E., Seruga B., Niraula S. et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. J. Nat. Cancer Inst. 2011; 103: 1299-1309.

16	Mauriac L., Keshaviah A., Debled M. et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptorpositive breast cancer in the BIG 1-98 trial. <i>Ann. Oncol.</i> 2007; 18: 859-867. Monnier A.M. The Breast International Group 1-98 trial: big results for women with hormone-sensitive early breast cancer. <i>Expert Rev. Anticancer. Ther.</i> 2007; 7: 627-634.
17	Thurlimann B., Keshaviah A., Coates A.S. et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2005; 353: 2747-2757
18	Mouridsen H., Keshaviah A., Coates A.S. et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. <i>J. Clin. Oncol.</i> 2007; 25: 5715-5722.
19	Rasmussen B.B., Regan M.M., Lykkesfeldt A.E. et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrallyassessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2008; 9: 23-28.
20	Regan M.M., Price K.N., Giobbie-Hurder A. et al. Interpreting breast international group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer. <i>Breast Cancer Res.</i> 2011; 13: 209.
21	Rabaglio M., Sun Z., Price K.N. et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. <i>Ann. Oncol.</i> 2009; 20: 1489-1498.
22	Colleoni M., Giobbie-Hurder A., Regan M.M. et al. Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study. <i>J. Clin. Oncol.</i> 2011; 29: 1117-1124.
23	Regan M.M., Neven P., Giobbie-Hurder A. et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. <i>Lancet Oncol.</i> 2011; 12: 1101-1108.
24	Mouridsen H., Giobbie-Hurder A., Goldhirsch A. et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2009; 361: 766-776.
25	Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2003; 349: 1793-1802.
26	DeGrendele H., O'Shaughnessy J.A. Benefit of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. <i>Clin. Breast Cancer.</i> 2003; 4: 311-312.
27	Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. <i>J. Natl. Cancer Inst.</i> 2005; 97: 1262-1271.
28	Whelan T.J., Goss P.E., Ingle J.N. et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. <i>J. Clin. Oncol.</i> 2005; 23: 6931-6940.
29	Moy B., Tu D., Pater J.L. et al. Clinical outcomes of ethnic minority women in MA.17: a trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. <i>Ann. Oncol.</i> 2006; 17: 1637-1643.
30	Ingle J.N., Tu D., Pater J.L. et al. Duration of letrozole treatment and outcomes in the placebo-controlled NCIC CTG MA.17 extended adjuvant therapy trial. <i>Breast Cancer Res. Treat.</i> 2006; 99: 295-300.
31	Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. <i>J. Clin. Oncol.</i> 2007; 25: 2006-2011.

32	Muss H.B., Tu D., Ingle J.N. et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. <i>J. Clin. Oncol.</i> 2008; 26: 1956-1964.
33	Raport FDA http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020726s014lbl.pdf , (dostęp: styczeń 2012)
34	Raport FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm286617.htm , (dostęp: styczeń 2012)
35	Raport FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm123353.htm , (dostęp: styczeń 2012)
36	Delea TE, Karnon J, Sofrygin O, et al. Cost-effectiveness of letrozole versus tamoxifen as initial adjuvant therapy in hormone receptor-positive postmenopausal women with early-stage breast cancer. <i>Clin Breast Cancer</i> 2007. Vol. 7, No 8, 608-618.
37	Delea TE, Karnon J, El-Quagari K, et al. Cost-effectiveness of letrozole versus tamoxifen as initial adjuvant therapy in postmenopausal women with hormone-receptor positive early breast cancer from a Canadian perspective. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2008. 108:375–387.
38	Karnon J, Delea TE, Barghout V. Cost utility analysis of early adjuvant letrozole or anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with early invasive breast cancer: the UK perspective. <i>Eur J Health Econ.</i> 2008 May; 9(2):171-183.
39	Lee H, Lee T, Yang B. Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Hormonal Treatments for Women with Postmenopausal Hormone-Receptor Positive Early Breast Cancer in the Korean Context. Seoul National University, Graduate School of Public Health. PCN21, September 2010, ISPOR 4th Asia-Pacific Conference, Phuket, Thailand.
40	Karnon J, Kaura S. Cost-Effectiveness of Letrozole and of Anastrozole versus Tamoxifen as Adjuvant Therapy in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer using Updated Survival Data from the BIG 1-98 and ATAC Trials: A UK Perspective. University of Adelaide. PCN72, November 2010, ISPOR 13th Annual European Congress, Prague, Czech Republic
41	Karnon J, Delea TE, Papo N. Cost-effectiveness analysis of letrozole versus tamoxifen as initial adjuvant therapy in hormone-receptor positive postmenopausal women with early breast cancer in the UK, University of Sheffield, November 2005, Palazzo Degli Affari, Florence, Italy. PCN32.
42	Lipsitz M, Delea TE, Guo A. Cost effectiveness of letrozole versus anastrozole in postmenopausal women with HR+ early-stage breast cancer. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2010 Oct;26(10):2315-28.
43	Ouagari K, Kaura S, Karnon J. A Survival Based Cost-Effectiveness Analysis of 5 Years Letrozole Versus Tamoxifen as Adjuvant Therapy in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer: Canadian Perspective. PCN116, October 2009, ISPOR 12th Annual European Congress, Paris, France.
44	Kosa J. Cost-effectiveness analysis of letrozole compared to tamoxifen for treatment of early breast cancer in the hungarian health care setting. October 2006, ISPOR Ninth Annual European Congress, Copenhagen, Denmark, PCN20.
45	Hind D, Ward S et. al., Hormonal therapies for early breast cancer: systematic review and economic evaluation. <i>Health Technology Assessment</i> 2007; Vol. 11: No. 26, 2007.
46	Sura S.D., Sansgiry S.S. PCN69 Cost- effectiveness analysis of aromatase inhibitors and tamoxifen as an adjuvant therapy in postmenopausal women with early -stage hormone receptor positive breast cancer. <i>Value in Health</i> 2012 15:4 (A220). Abstract.
47	Delea TE, Karnon J, Smith RE, et al. Cost-effectiveness of extended adjuvant letrozole therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer. <i>Am J Manag Care.</i> 2006 Jul;12(7):374-86. (dostęp: http://www.ajmc.com/publications/issue/2006/2006-07-vol12-n7/Jul06-2332p374-386)

48	Ouagari K, Karnon J, Delea T, et al. Cost-effectiveness of letrozole in the extended adjuvant treatment of women with early breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2007, 101:37–49.
49	Karnon J, Delea T, Johnston SR, et al. Cost effectiveness of extended adjuvant letrozole in postmenopausal women after adjuvant tamoxifen therapy: the UK perspective. <i>Pharmacoeconomics</i> , 2006;24(3):237-50.
50	Haute Autorite de Sante. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 20 octobre 2010. Październik 2010: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/femara_-_ct-7211.pdf (dostęp: lipiec 2012r.)
51	Committee to Evaluate Drugs. Letrozole. Styczeń 2008: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/letrozole.pdf (dostęp: lipiec 2012r.)
52	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Marzec 2007: http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5D12E43971AF7285CA2572FA00156425/\$File/Letrozole.pdf (dostęp: lipiec 2012r.)
53	Scottish Medicines Consortium. letrozole, 2.5mg tablets (Femara) No. 251/06. Kwiecień 2006: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/letrozole_Femara_251-06_.pdf (dostęp: lipiec 2012r.)

12. Załączniki

Zal. 1. Strategia wyszukiwania

PubMed (28.05.2012)

Search	Query	Items found
#35	Search ((#34) OR #33) OR #32	<u>443</u>
#34	Search (#12) AND #31	<u>433</u>
#33	Search (#12) AND #26	<u>21</u>
#32	Search (#12) AND #19	<u>8</u>
#31	Search (#30) OR #27	<u>1758667</u>
#30	Search (#29) AND #28	<u>1718549</u>
#29	Search study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]	<u>6563426</u>
#28	Search control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]	<u>3184175</u>
#27	Search "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]	<u>476090</u>
#26	Search (#25) OR #22	<u>48742</u>
#25	Search (#24) OR #23	<u>36634</u>
#24	Search metaanalysis[Title/Abstract]	<u>898</u>
#23	Search Meta-Analysis[Title/Abstract]	<u>35844</u>
#22	Search "Meta-Analysis" [Publication Type]	<u>32585</u>
#19	Search (#17) AND #18	<u>52043</u>
#18	Search systematic[Title/Abstract]	<u>130988</u>
#17	Search (#16) OR #15	<u>2012276</u>
#16	Search review[Title/Abstract]	<u>760107</u>
#15	Search "Review" [Publication Type]	<u>1680366</u>
#12	Search (#5) AND #11	<u>1108</u>
#11	Search (#10) OR #8	<u>1624</u>
#10	Search 4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile) OR Femara OR Novartis Brand of Letrozole OR Fémara OR CGS 20267 OR CGS-20267[Title/Abstract]	<u>1624</u>
#9	Search Etruzil[Title/Abstract]	<u>0</u>
#8	Search "letrozole" [Supplementary Concept]	<u>1081</u>
#5	Search (#3) OR #4	<u>250831</u>
#4	Search Breast Neoplasm OR Neoplasm, Breast OR Neoplasms, Breast OR Tumors, Breast OR Breast Tumors OR Breast Tumor OR Tumor, Breast OR Mammary Carcinoma, Human OR Carcinoma, Human Mammary OR Carcinomas, Human Mammary OR Human Mammary Carcinomas OR Mammary Carcinomas, Human OR Human Mammary Carcinoma OR Mammary Neoplasms, Human OR Human Mammary Neoplasm OR Human Mammary Neoplasms OR Neoplasm, Human Mammary OR Neoplasms, Human Mammary OR Mammary Neoplasm, Human OR Breast Cancer OR Cancer, Breast OR Cancer of the Breast OR Cancer of Breast[Title/Abstract]	<u>250831</u>

Search	Query	Items found
#3	Search "Breast Neoplasms"[Mesh]	191799

Embase (28.05.2012)

1	exp breast tumor/ (Breast Neoplasm or Neoplasm, Breast or Neoplasms, Breast or Tumors, Breast or Breast Tumors or Breast Tumor or Tumor, Breast or Mammary Carcinoma, Human or Carcinoma, Human Mammary or Carcinomas, Human Mammary or Human Mammary Carcinomas or	255037
2	Mammary Carcinomas, Human or Human Mammary Carcinoma or Mammary Neoplasms, Human or Human Mammary Neoplasm or Human Mammary Neoplasms or Neoplasm, Human Mammary or Neoplasms, Human Mammary or Mammary Neoplasm, Human or Breast Cancer or Cancer, Breast or Cancer of the Breast or Cancer of Breast).ti,ab,kw.	180460
3	1 or 2	273964
4	exp letrozole/	5702
5	"4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile)".ti,ab,kw.	0
6	Femara.ti,ab,kw.	102
7	Novartis Brand of Letrozole.ti,ab,kw.	0
8	CGS 20267.ti,ab,kw.	57
9	CGS-20267.ti,ab,kw.	57
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	5717
11	3 and 10	4453
12	exp "systematic review"/	49815
13	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	65378
14	12 or 13	90155
15	exp meta analysis/	63050
16	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	48476
17	15 or 16	81834
18	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	434285
19	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	2821324
20	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	4638492
21	19 and 20	1418923
22	18 or 21	1606030
23	11 and 14	166

24	11 and 17	184
25	11 and 22	817
26	23 or 24 or 25	989
27	limit 26 to clinical trial	704
28	limit 26 to randomized controlled trial	345
29	limit 26 to controlled clinical trial	420
30	27 or 28 or 29	754

Cochrane (28.05.2012)

ID	Search	Hits
#1	<u>MeSH descriptor Breast Neoplasms explode all trees</u>	7416
	<u>(Breast Neoplasm OR Neoplasm, Breast OR Neoplasms, Breast OR Tumors, Breast OR Breast Tumors OR Breast Tumor OR Tumor, Breast OR Mammary Carcinoma, Human OR Carcinoma, Human Mammary OR Carcinomas, Human Mammary OR Human Mammary Carcinomas OR Mammary Carcinomas, Human</u>	
#2	<u>OR Human Mammary Carcinoma OR Mammary Neoplasms, Human OR Human Mammary Neoplasm OR Human Mammary Neoplasms OR Neoplasm, Human Mammary OR Neoplasms, Human Mammary OR Mammary Neoplasm, Human OR Breast Cancer OR Cancer, Breast OR Cancer of the Breast OR Cancer of Breast):ti,ab,kw</u>	69051
#3	<u>(#1 OR #2)</u>	69051
#4	<u>(letrozole):ti,ab,kw</u>	383
#5	<u>(Femara OR CGS 20267 OR CGS-20267):ti,ab,kw</u>	33
#6	<u>(#4 OR #5)</u>	387
#7	<u>(#3 AND #6)</u>	254