



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny
urzędowej leku Afinitor (ewerolimus)**

W ramach programu lekowego:

**„Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją
receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu,
ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet
po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z
zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich
czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po
leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy
(ICD-10 C50)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-9/2013

Data ukończenia: czerwiec 2013

Wykaz skrótów

AACR – American Association of Cancer Research
ABC – zaawansowany rak piersi (z ang. Advanced Breast Cancer)
ACTH – hormon adrenokortykotropowy
AEs – działania niepożądane (z ang. Adverse Events)
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
ALT – aminotransferaza alaninowa
ASCO – American Society of Clinical Oncology
AST – aminotransferaza asparaginianowa
AUC – pole powierzchni pod krzywą (z ang. Area Under the Curve)
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
BAC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BCT – leczenie oszczędzające piersi (z ang. Breast Conserving Treatment)
BIG – Breast International Group
BIRADS – system opisów i dokumentacji badań obrazowych piersi (z ang. Breast Imaging Reporting And Data System)
BMD – gęstość mineralna kości (z ang. Bone Mineral Density)
BO – brak odpowiedzi
BUN – stężenie azotu mocznikowego we krwi
CBR – odpowiedź klinicznie istotna (z ang. Clinical Benefit Rate)
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności
CR – odpowiedź całkowita (z ang. Complete Response)
CRD – The Centre for Reviews and Dissemination
CTCAE – kryteria klasyfikacji działań niepożądanych (z ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTH – chemioterapia
DARE – Database of Abstracts of Reviews of Effects +
DCIS – przedinwazyjny rak przewodowy (z ang. Ductal Carcinoma In Situ)
DFS – okres wolny od wznowy choroby (z ang. Disease-Free Interval)
DLco – badanie zdolności dyfuzji gazu w płucach (z ang. Diffusing Capacity)
DoCB – czas trwania korzyści klinicznej (z ang. Duration of Clinical Benefit)
DOR – czas trwania odpowiedzi (z ang. Duration Of Response)
EACR – European Association for Cancer Research
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA – Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC – The European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR – European Public Assessment Report
ER – receptor estrogenowy (z ang. Estrogen Receptor)
ESMO – European Society of Medical Oncology
EUSOMA – The European Society of Breast Cancer Specialists
EVE – ewerolimus
EXE – eksemestan
FACT-ES – funkcjonalna ocena terapii nowotworowej – objawy endokrynne (z ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Endocrine Symptom)
FDA – Food and Drug Administration
FGF – czynnik wzrostu fibroblastów
FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (z ang. Fluorescence In Situ Hybridization)
FSH – hormon folikulotropowy (z ang. Follicle-Stimulating Hormone)
FULV – fulwestrant
G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. Granulocyte Colony-Stimulating Factor)
GGN – górna granica normy

GHS – ogólny stan zdrowia (z ang. Global Health Status)
GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (z ang. Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)
GnRH – hormon uwalniający gonadotropinę (z ang. Gonadotropin Releasing Hormone)
HBV – wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. Hepatitis B Virus)
HCV – wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. Hepatitis C Virus)
HDL – frakcja lipoprotein o dużej gęstości (z ang. High Density Lipoprotein)
HE – barwienie hematoksylina i eozyną
HER2 – receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (z ang. Human Epidermal Growth Factor Type 2)
HR – hazard względny
HRQoL – jakość życia zależna od zdrowia (z ang. Health Related Quality Of Life)
HTH – hormonoterapia
HTZ – hormonalna terapia zastępcza
IAOM – Italian Association of Medical Oncology
ICD – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IgE – immunoglobuliny E
IHC – metoda immunohistochemiczna (z ang. Immunohistochemistry)
INR – znormalizowany czas protrombinowy (z ang. International Normalized Ratio)
InSc – ocena stopnia intensywności wybarwienia jąder komórkowych (z ang. Intensity Score)
IS – istotne statystycznie
ITT – Intention-to-treat (analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem)
IWRS/IVRS – interaktywny system internetowy i głosowy (z ang. Interactive Web Response/Interactive Voice Response System)
L – lapatynib
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów
LCIS – rak zrazikowy in situ (z ang. Lobular Carcinoma In Situ)
LDL – frakcja lipoprotein o małej gęstości (z ang. Low Density Lipoprotein)
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.)
LH – hormon luteinizujący (z ang. Luteinizing Hormone)
LHRH – hormon aktywujący hormon luteinizujący (z ang. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone)
LYG – zyskane lata życia (z ang. Life-Years Gained)
MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MID – minimalna istotna różnica (z ang. Minimally Important Difference)
MMG – badanie mammograficzne piersi
mTOR – Kinaza mTOR, ssaczy cel rapamycyny (z ang. Mammalian Target of Rapamycin)
NCCN – National Comprehensive Cancer Network
NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence
NNH – Number-needed-to-harm
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
NOS – niesprecyzowany, odnośnie nowotworu bez specjalnych cen histologicznych (z ang. Not Otherwise Specified)
NS – nieistotne statystycznie
NSAIs – niesteroidowe inhibitory aromatazy (z ang. Non-Steroidal Aromatase Inhibitors)
OD – odpowiedź obiektywna lub długookresowa stabilna choroba
OR – odds ratio

ORR – częstość występowania odpowiedzi obiektywnej (z ang. Overall Response Rate)

OS – przeżycie całkowite (z ang. Overall Survival)

PBO – placebo

PD – progresja choroby (z ang. Progressive Disease)

PFS – czas przeżycia wolny od progresji choroby (z ang. Progression-Free Survival)

Pgp – P-glikoproteiny

PgR – receptor progesteronowy (z ang. Progesteron Receptor)

PPS – okres po wystąpieniu progresji (z ang. Post-Progression Survival)

PR – odpowiedź częściowa (z ang. Partial Response)

PS – ocena odsetka wybarwionych jąder komórkowych (z ang. Proportion Score)

pTNM – Klasyfikacja nowotworów według guza, węzłów chłonnych oraz przerzutów (z ang. pathological Tumor, Nodes, Metastases)

RB – korzyść względna (z ang. Relative Benefit)

RCT – Randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)

RDI – względna intensywność dawki (z ang. Relative Dose Intensity)

RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

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

RTH – radioterapia

SABCS – San Antonio Breast Cancer Symposium

SAEs – poważne działania niepożądane (z ang. Serious Adverse Events)

SD – Odchylenie standardowe

SD – odchylenie standardowe (z ang. Standard Deviation)

SHBP – globulina wiążącą hormony płciowe (z ang. Sex Hormone-Binding Globulin)

SLNB – biopsja węzła wartowniczego (z ang. Sentinel Lymph Node Biopsy)

StD – stabilna choroba (z ang. Stable Disease)

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

TOI – wskaźnik wyróżniony w ramach skali FACT (z ang. Trial Outcome Index)

TR – trastuzumab

TTD – czas do ostatecznego pogorszenia (z ang. Time To Definite Deterioration)

TTP – czas do progresji choroby (z ang. Time To Disease Progression)

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.)

VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (z ang. Vascular Endothelial Growth Factor)

VLDL – frakcja lipoprotein o bardzo małej gęstości (z ang. Very Low Density Lipoprotein)

VNPI – wskaźnik rokowniczy Van Nuys (z ang. Van Nuys Prognostic Index)

WMD – Średnia ważona różnica (ang. weighted mean difference)

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

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Novartis Poland Sp. z o.o.).

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	19
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	19
2.5.2. Status rejestracyjny	19
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	20
3. Ocena analizy klinicznej	23
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	23
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	23
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	38
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	51
4. Ocena analizy ekonomicznej	52
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	52
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	52
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	56
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	57
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	57
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	58
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	59
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	59
5. Ocena analizy wpływu na budżet	60
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	63

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	63
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	69
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	72
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	72
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	72
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	73
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	73
9.1. Rekomendacje kliniczne	73
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	74
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	75
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	75
11. Opinie ekspertów.....	77
12. Kluczowe informacje i wnioski	80
13. Źródła.....	84
14. Załączniki	85

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 08.05.2013, MZ-PLA-460-16088-57/KKU/13

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: Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567
Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598

Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”.

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)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



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:

Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15,
02-674 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Novartis Europharm Limited,
Wimblehurst Road Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Wielka Brytania.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Symex[®] (eksemestan) – SymPhar Sp. z o.o. ul. Włoska 1 00-777 Warszawa, Polska.
 2. Alvostan[®] (eksemestan) – Alvogen Ip Co S.A.R.L., Luksemburg
 3. Aromasin[®] (eksemestan) – Pfizer Europe Ma EEIG, Wielka Brytania
 4. Astexana[®] (eksemestan) – Vipfarm S.A., Polska
 5. Glandex[®] (eksemestan) – Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej Hasco-Lek S.A., Polska
 6. Faslodex[®] (fulwestrant) – AstraZeneca UK Limi-ted, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK 10 4TG, Wielka Brytania.
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 8.05.2013 r., znak MZ-PLA-460-16088-57/KKU/13, 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 póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą program lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA:

- [redacted] Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. [redacted]
- [redacted] Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych. Analiza ekonomiczna. [redacted]
- [redacted] Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych. Analiza wpływu na system płatnika i analiza racjonalizacyjna. [redacted]

Do wniosku dołączono również m.in.:

- Projekt opisu programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych z zastosowaniem ewerolimusu skojarzonego z eksemestanem u pacjentek z niepowodzeniem leczenia inhibitorem aromatazy”.

W związku z przedłożeniem 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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, pismem z dnia 16.05.2013 r., znak AOTM-OT-4351-9(8)/TI/2013, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych.

Pismem z dnia 20.05.2013 r., znak: MZ-PLR-460-18416-4/BR/13, Ministerstwo Zdrowia przekazało przedstawicielowi Podmiotu Odpowiedzialnego, celem uzupełnienia, uwagi przekazane przez Prezesa AOTM pismem z dnia 16.05.2013 r., znak AOTM-OT-4351-9(8)/TI/2013.

Pismami otrzymanymi dnia 12.06.2013 r., znak MZ-PLR-460-17949-4/MKR/13 i MZ-PLR-460-17950-4/MKR/13 Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji uzupełnione analizy HTA.

W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne:

- [redacted] Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. [redacted]
- [redacted] Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych. Analiza [redacted]
- [redacted] Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych. Analiza wpływu na system płatnika i analiza racjonalizacyjna. [redacted]

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

Produkt leczniczy Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, nie był wcześniej przedmiotem oceny AOTM.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Eksemestan (Aromasin®)		
Leczenie zaawansowanego raka piersi	Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 20/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksemestanu (Aromasin®) w leczeniu zaawansowanego, hormonozależnego raka piersi, u kobiet po menopauzie, u których choroba ulega postępowi po zastosowaniu terapii antyestrogenami, w grupie inhibitorów aromatazy objętej wspólnym limitem ceny, z limitem ustalonym na odpowiedniku najtańszym w tej grupie. <u>Uzasadnienie:</u> 1. Eksemestan w porównaniu z: a. tamoksyfenem w terapii I rzutu zwiększa prawdopodobieństwo obiektywnej odpowiedzi na leczenie, b. megestrolem, tamoksyfenem i fulwestrantem nie wykazuje różnic w ogólnej efektywności terapii, c. megestrolem w terapii II rzutu przedłuża czas do progresji guza i czas przeżycia (jedyne badanie z wynikiem dotyczącym wpływu terapii na długość życia). 2. Pomimo, że nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących eksemestan z innymi inhibitorami aromatazy (anastrozol, letrozol) i wnioskodawca nie przedstawił formalnego porównania pośredniego, na podstawie analizy jakościowej wyników badań porównujących eksemestan z innymi komparatorami oraz badań porównujących anastrozol i letrozol z tymi komparatorami uznano za akceptowalny wniosek o podobnej skuteczności klinicznej tych leków. 3. Anastrozol i letrozol są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach wykazów leków refundowanych.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Epidemiologia i etiologia

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w ostatnich latach w Polsce na raka piersi zachorowało około 14 500 kobiet (wskaźnik struktury ok. 22%; standaryzowany współczynnik zachorowalności ok. 47/100 tys.). W latach 1999-2008 współczynnik ten wzrósł o 8,3/100 tys. Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko – w 2008 roku zanotowano 119 przypadków nowych zachorowań.

W Polsce rak piersi jest przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet. Od początku lat 60. XX wieku obserwuje się w Polsce rosnącą umieralność na ten nowotwór. W 2008 roku zarejestrowano 5362 zgony z powodu raka piersi (wskaźnik struktury 13,1%). Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w 2008 roku 14,7/100 tys.

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zachowawcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2). Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie różnych metod statystycznych, spośród których najbardziej znana jest skala ryzyka Gaila (Gail model). Uwzględnia ona następujące czynniki: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atopowej 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.

Populacja pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych według ekspertów klinicznych:

- Konsultant Krajowy – liczba chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i ujemnym stanem HER2, u których występuje progresja choroby podczas stosowania inhibitorów aromatazy, wynosi rocznie około 1600. Po uwzględnieniu kryteriów zawartych w projekcie programu liczba chorych ze wskazaniem do leczenia ewerolimusem i eksemestanem wynosi około 600 (oszacowanie własne).
- ██████████ – W badaniu BOLERO-2 leczenie dotyczyło chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego lub progesteronowego i z ujemnym stanem HER2, z progresją nowotworu w trakcie leczenia niesteroidowymi inhibitorami aromatazy. Podobne kryteria zawarte są w programie lekowym. Jest to względnie niszowa grupa chorych; oceniam ich liczbę docelowo na około 400-500 rocznie (oszacowanie własne).

Obraz kliniczny

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe:

- Guz piersi wyczuwalny palpacyjnie (u ok. 75% chorych, najczęściej w obrębie górnego zewnętrznego kwadrantu)
- Zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka
- Wyciągnięcie skóry lub brodawki
- Zmiany skórne w brodawce wokół niej
- Wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty)
- Zaczerwienie i zgrubienie skóry (objawy „skórki pomarańczy”)
- Poszerzenie żył skóry sutka
- Owrzodzenie skóry sutka
- Powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Klasyfikacja

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi wg stopnia zaawansowania TNM

Stopień	T	N	M
0	Tis	NO	MO
IA	T1	NO	MO
IB	T0	N1mi	MO
	T1	N1mi	MO
IIA	T0	N1	MO
	T1	N1	MO
	T2	NO	MO
IIB	T2	N1	MO
	T3	N0	MO
IIIA	T0	N2	MO
	T1	N2	MO
	T2	N2	MO
	T3	N1	MO

Stopień	T	N	M
	T3	N2	MO
IIIB	T4	N0	MO
	T4	N1	MO
	T4	N2	MO
IIIC	Każde T	N3	MO
IV	Każde T	Każde N	M1

Cecha T:
T0 – nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis – rak przedinwazyjny (*in situ*): rak przewodowy (*ductal carcinoma in situ* – DCIS), rak zrazikowy (*lobular carcinoma in situ* – LCIS), choroba Pageta bez towarzyszącego ogniska raka naciekającego lub *in situ* w gruczole piersiowym
T1 – guz ≤2 cm (T1mi < –1 mm, T1a > 1 mm i ≤5 mm, T1b >5 mm i ≤10 mm
T1c >10 mm i ≤20 mm
T2 – guz >2 cm i ≤5 cm
T3 – guz >5 cm
T4 – guz każdej wielkości naciekający ścianę klatki piersiowej lub skórę (za naciekania skóry nie uważa się: zaciągnięcia skóry, wciągnięcia brodawki i innych niewymienionych jako naciekanie; zmiany te mogą występować w każdym innym stopniu zaawansowania T1 – 3)

Cecha N:
N0 – nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych (przy wycięciu ≥10 węzłów chłonnych)
N1 – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły ruchome (N1mi – mikroprzerzuty [średnia 0,2-2 ml])
N2 – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły nieruchome w stosunku do siebie lub otoczenia lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeżeli węzły pachowe niezajęte)
N3 – obecne przerzuty w węzłach III piętra pachy (podobojczykowe) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeżeli są zajęte pachowe II i III) lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza

Cecha M:
M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych
M1 – stwierdza się przerzuty odległe

Leczenie

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Specjalistów Raka Piersi (EUSOMA, *European Society of Breast Cancer Specialists*) kompleksowa opieka nad chorymi na raka piersi powinna się odbywać w ramach specjalistycznych jednostek dedykowanych rozpoznawaniu i leczeniu raka piersi. Najlepszym rozwiązaniem są wielospecjalistyczne zespoły (tzw. *breast units*), w których leczy się rocznie przynajmniej 150 chorych na raka piersi.

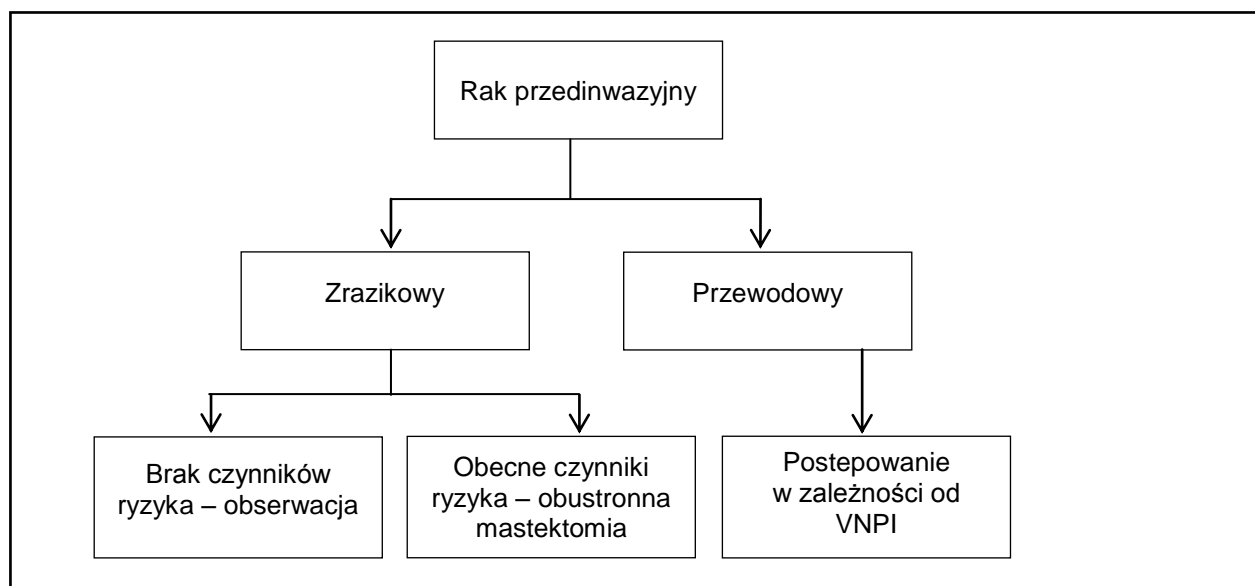
Tabela 3. Zestawienie definicji najczęściej stosowanych rodzajów leczenia nowotworów

Rodzaj leczenia	Definicja
Leczenie systemowe	Leczenie ogólnoustrojowe, obejmujące cały organizm (najczęściej w postaci farmakologicznej)
Leczenie miejscowe	Leczenie obejmujące obszar zmiany nowotworowej (leczenie operacyjne lub radioterapia)
Leczenie skojarzone	Leczenie nowotworu, w którym wykorzystano więcej niż jedną metodę leczenia
Leczenie adjuwantowe (uzupełniające)	Leczenie skojarzone – leczenie miejscowe wraz z leczeniem systemowym mającym na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów (np. pooperacyjna chemioterapia lub hormonoterapia)
Leczenie neoadjuwantowe (indukcyjne)	Leczenie skojarzone – leczenie systemowe poprzedzające leczenie miejscowe (np. leczenie farmakologiczne przed

Rodzaj leczenia	Definicja
	zabiegiem chirurgicznym, mające na celu zwiększenie za-kresu doszczętności leczenia miejscowego u chorych, gdzie zastosowanie pierwotnego leczenia miejscowego jest utrudnione)
Leczenie jednoczesne	Leczenie, w którym kilka różnych leków/terapii stosuje się jednocześnie
Leczenie sekwencyjne	Leczenie, w którym kilka różnych leków/terapii następuje po sobie w określonej kolejności
Radioterapia	Leczenie z wykorzystaniem promieniowania jonizującego (najczęściej do bezpośredniego niszczenia komórek nowotworowych)
Chemioterapia	Leczenie z wykorzystaniem leków cytotoksycznych, zmniejszających namnażanie się komórek
Hormonoterapia	Leczenie z wykorzystaniem hormonów (lub leczenie polegające na regulacji wydzielania określonych typów hormonów)
Leczenie biologiczne	Leczenie z wykorzystaniem związków biologicznych, wpływających na procesy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej lub mechanizmy układu odpornościowego

Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0)

Postępowanie terapeutyczne ma na celu uzyskanie miejscowego wyleczenia (DCIS) oraz zapobieganie wystąpieniu raka inwazyjnego (DCIS i LCIS). Sposób leczenia chorych na przedinwazyjnego raka piersi zależy od histologicznego typu raka. W przypadku wykrycia w trakcie procesu diagnostyczno-terapeutycznego inwazyjnego komponentu, postępowanie powinno być takie samo jak w inwazyjnym raku.



Schemat 1. Strategia leczenia przedinwazyjnych raków piersi (według PUO 2011)

Leczenie raków naciekających (stopień I, IIA i IIB)

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

- Hormonoterapia (HTH)

W pooperacyjnej HTH stosuje się kilka leków, a ich wybór zależy przede wszystkim od stanu menopauzalnego chorej.

Tamoksyfen – do leczenia tamoksyfenem (dobowa dawka – 20 mg, czas leczenia – 5lat) kwalifikują się wszystkie chore z ekspresją ER i/lub PgR, niezależnie od wieku i stanu menopauzalnego. Nie ma wskazań do stosowania tamoksyfenu u chorych bez ekspresji ER/PgR. Względny przeciwwskazaniem do stosowania tamoksifenu są żylny zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie i przerost błony śluzowej

macicy. Zaleca się, aby chore przyjmujące tamoksifen unikały stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów enzymu CYP2D6 (szczególnie stosowanych w leczeniu „uderzeń gorąca” antydepresyjnych leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, np. fluoksetyny, paroksetyny, citalopramu, fluwoksaminy i sertaliny).

Inhibitory aromatazy – leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy – anastrozolem (dobowa dawka 1 mg), letrozolem (dobowa dawka 2,5 mg) – lub steroidowym inhibitorem – eksemestanem (dobowa dawka 25 mg) może być stosowane wyłącznie u kobiet po menopauzie (chore do 60. r.ż., u których menopauza wystąpiła w ciągu ostatniego roku lub w związku z CTH – konieczność biochemicznej weryfikacji stanu hormonalnego). Zastosowanie inhibitorów aromatazy zamiast tamoksifenu przez 5 lat oraz przez 2-3 lub po 5 latach stosowania tamoksifenu wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotu, ale nie ma istotnego wpływu na czas całkowitego przeżycia. W przypadku stosowania leków z grupy inhibitorów aromatazy ryzyko osteoporozy i złamań kości jest wyższe niż w przypadku tamoksifenu – przed rozpoczęciem podawania należy oceniać wyjściową gęstość kości, a w czasie leczenia wskazane jest uzupełnienie niedoborów wapnia i witaminy D₃ oraz regularne monitorowanie gęstości mineralnej kości. Wskazaniem do zastosowania inhibitorów aromatazy w uzupełniającej HTH są przeciwwskazania do leczenia tamoksyfemem lub wystąpienie działań niepożądanych w trakcie stosowania tego leku.

- Chemioterapia (CTH)

Do pooperacyjnej CTH (czas leczenia – 4-6 miesięcy, liczba cykli – 6) kwalifikują się prawie wszystkie chore na raka „potrójnie ujemnego” lub z nadekspresją /amplifikacją HER2 oraz część chorych z guzami wskazującymi ekspresję ER i PgR bez nadespresji/ amplifikacji HER2. W praktyce klinicznej zwykle stosuje się wielolekowe schematy CTH oparte na antrycycclinach, a u chorych z wyższym ryzykiem nawrotu – schematy zawierające dodatkowo taksoidy. Obecnie rzadko stosuje się schematy bez antrycycclin i taksoidów, takie jak CMF (wyjątek: przeciwwskazania do stosowania antrycycclin i taksoidów). Schematy zawierające taksoidy zwykle są stosowane u chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych. Schematy zawierające taksoidy lub antrycyccliny (docetaksel + cyklofosfamid, docetaksel + karboplatyna + trastuzumab) mogą być stosowane jako alternatywa do leczenia antrycycclinami, szczególnie w przypadku przeciwwskazań dla tej grupy leków.

Tabela 4. Schematy CTH stosowane w uzupełniającym leczeniu raka piersi (według PUO 2011)

<p><u>AC</u> DOX 60 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli 4; rytm 21 dni</p>	<p><u>AC → T</u> DOX 60 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli 4; rytm 21 dni, a następnie DXL 75-100 mg/m² i.v. dzień 1. x 4</p>
<p><u>FAC</u> FU 500 mg/m² p.o. dzień 1. DOX 50 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni</p>	<p><u>TAC</u> DXL 75 mg/m² i.v. dzień 1. DOX 50 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni (we wszystkich cyklach wspomaganie GCSF)</p>
<p><u>FEC</u> FU 500 mg/m² i.v. dzień 1. EPI 75 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni</p>	<p><u>TC</u> DXL 75 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli 4; rytm 21 dni</p>
<p><u>FEC</u> FU 500 mg/m² i.v. dzień 1. EPI 100 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni</p>	<p><u>FEC → T</u> FU 500 mg/m² i.v. dzień 1. EPI 100 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli 3; rytm co 21 dni, a następnie DXL 100 mg/m² i.v. dzień 1. x 3, rytm co 21 dni</p>
<p><u>A → CMF</u> DOX 60 mg/m² i.v. dzień 1. x 4 co 21 dni, a następnie schemat CMF x 4</p>	<p><u>CMF</u> CTX 100 mg/m² i.v. dzień 1.-14. MTX 40 mg/m² i.v. dzień 1.i 8. FU 600 mg/m² i.v. dzień 1.i 8. Liczba cykli 6; rytm 28 dni</p>

	Schemat zalecany u chorych z względnie niskim ryzykiem nawrotu lub przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin i taksoidów
<u>AC → P</u> DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1. Liczba cykli 4; rytm 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni	DXL 75 mg/m ² i.v. dzień 1. Karboplatyna AUC6 dzień 1. Schemat stosowany u chorych z nadekspresją HER2 i przeciwwskazaniami do antracyklin (możliwość stosowania równocześnie z trastuzumabem)
<u>AT</u> DOX 50 mg/m ² i.v. dzień 1. DXL 75 mg/m ² i.v. dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni	
CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; GCSF – czynniki pobudzające kolonizację granulocytów; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel	

Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień III)

W miejscowo zaawansowanym raku piersi zasady rozpoznania oraz oceny stopnia zaawansowania są podobne do stosowanych w I i II stopniu inwazyjnego raka, z wyjątkiem konieczności wykonania:

- W każdym przypadku scyntygrafii kości oraz badania obrazowego jamy brzusznej;
- Biopsji gruboigłowej lub otwartej w celu uzyskania pełnego rozpoznania histopatologicznego oraz oznaczenia ekspresji ER, PgR i HER2.

Wśród ogółu chorych w III stopniu zaawansowania wyróżnia się chore w stadium pierwotnie operacyjnym (T3NO-1MO) i pierwotnie nieoperacyjnym (T4NO-2MO, w tym raz zapalny lub każde TN2MO). U części chorych w stopniu T3NO-1MO można zastosować pierwotne leczenie chirurgiczne. U większości chorych w tej grupie, podobnie jak u chorych w pierwotnie nieoperacyjnym stopniu IIIA i IIIB, pierwszym etapem leczenia jest jednak indukcyjna CTH, która powinna trwać 3-6 miesięcy. U chorych po menopauzie z silną ekspresją ER i PgR zamiast CTH można zastosować indukcyjną HTH, która powinna trwać 6 miesięcy lub do czasu uzyskania maksymalnej odpowiedzi.

W indukcyjnej CTH stosuje się schematy używane w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym, przy czym zaleca się schematy wielolekowe z udziałem antracyklin i taksoidów. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych sugerują, że dodanie taksoidów (głównie docetakselu) do schematów zawierających antracykliny pozwala uzyskać wyższy odsetek całkowitych odpowiedzi klinicznych i patologicznych, jednak nie ma istotnego wpływu na wskaźniki przeżycia. Jeśli pod wpływem pierwszorazowej CTH nie uzyskano regresji nowotworu, można podjąć próbę zastosowania schematu II linii. Nie jest wskazane dzielenie CTH na okres przed i po zabiegu operacyjnym – w miarę możliwości pełny cykl CTH należy stosować bez niepotrzebnych przerw.

Wskazania do pooperacyjnego leczenia należy określić na podstawie oceny czynników wymienionych w odniesieniu do chorych w stopniu I i II (w tym zwłaszcza ekspresji ER/PgR i HER2) oraz dodatkowo oceny skuteczności systemowego leczenia wstępnego (odpowiedź kliniczna i patologiczna, odsetek komórek z cechami uszkodzenia polekowego lub martwicy). Łączna liczba cykli wstępnego i uzupełniającego CTH nie powinna przekraczać 6-8. Uzupełniającą CTH należy stosować u chorych, które otrzymały wstępne leczenie (np. 3-4 cykle). U chorych z potwierdzoną histologicznie odpowiedzią na indukcyjną CTH w leczeniu uzupełniającym można zastosować ten sam schemat.

U chorych w stopniu III poddanych operacyjnemu leczeniu, ze względu na wysokie ryzyko miejscowo-regionalnego nawrotu, należy zawsze stosować uzupełniającą RTH z objęciem ściany klatki piersiowej i okolicy nadobojczykowej. U chorych z ekspresją ER i PgR należy zastosować uzupełniającą HTH przez 5 lat, a u osób z nadekspresją lub amplifikacją HER2 wskazany jest trastuzumab przez 12 miesięcy według zasad dotyczących stopnia I i II.

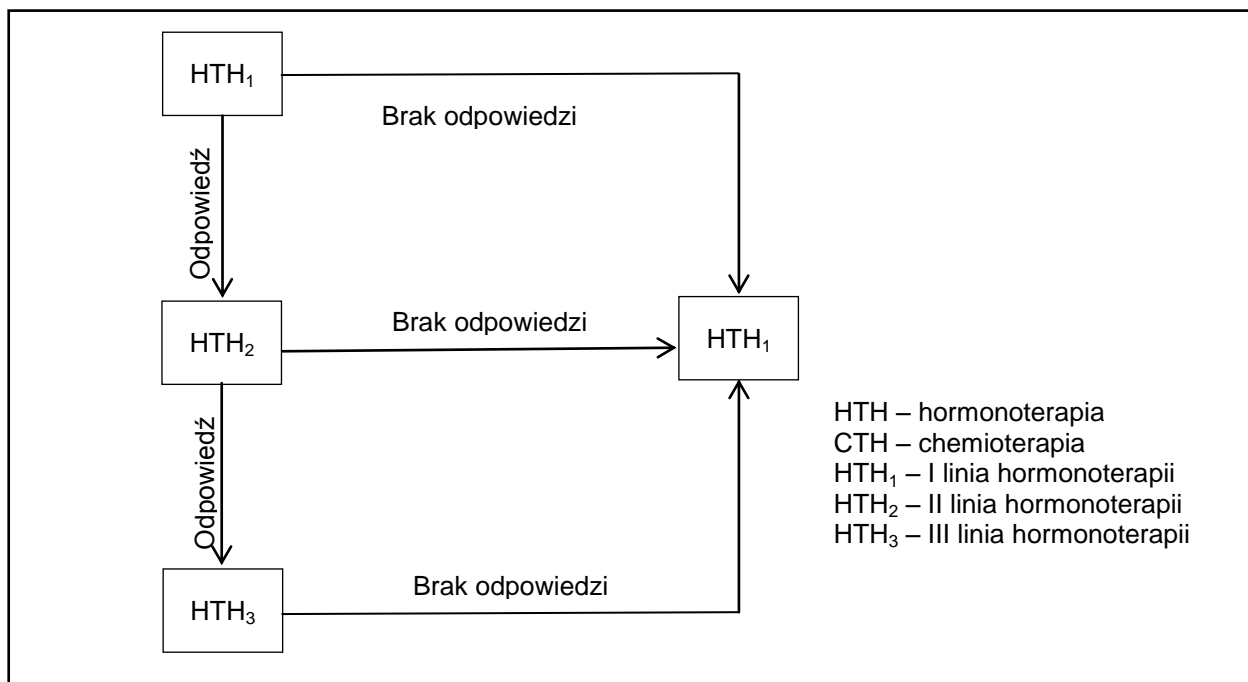
Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)

Czynnikami, które decydują o wyborze leczenia chorych w stopniu IV są:

- Liczba, objętość i umiejscowienie zmian nowotworowych,
- Obecność i nasilenie objawów nowotworowych,
- Ekspresja ER i PgR i stan HER2,
- Czas wolny od nawrotu po pierwotnym leczeniu,
- Dynamika rozwoju zmian nowotworowych,

- Rodzaj pierwotnego leczenia raka piersi,
- Wiek i stan menopauzalny,
- Stan ogólnej sprawności,
- Przebyte i współistniejące choroby oraz ich leczenie,
- Preferencje pacjenta.

Leczenie systemowe wymaga stałego monitorowania niepożądanych działań, stanu ogólnej sprawności oraz oceny odpowiedzi. Obowiązuje wykonywanie badania morfologii krwi przed każdym cyklem CTH i badań biochemicznych krwi co 4-8 tygodni. Odpowiedź należy oceniać co 2-3 miesiące w trakcie HTH i co 2-3 cykle CTH. W przypadku HTH i leczenia trastuzumabem ogólna zasadą jest prowadzenie terapii do wystąpienia progresji lub toksyczności, a CTH – w zależności od zastosowanego leku lub schematu oraz tolerancji leczenia – do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub toksyczności.



Schemat 2. Sekwencja leczenia zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi (według PUO 2011)

Tabela 5. Leki hormonalne stosowane w zaawansowanym raku piersi (według PUO 2011)

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

*dawka 500 mg nie jest w Polsce refundowana

Tabela 6. Schematy CTH stosowane w zaawansowanym raku piersi (według PUO 2011)

<p><u>AC</u> DOX 60 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m² i.v. dzień 1. Rytm 21 dni</p>	<p><u>NA*</u> VRB 25 mg/m² i.v. dzień 1.i 8. DOX 60 mg/m² i.v. dzień 1. lub 25-30 mg/m² Dzień 1.i 8. Rytm 21 dni</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p><u>EC</u> EPI 75 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m² i.v. dzień 1. Rytm 21 dni</p>	<p><u>NF*</u> VRB 25 mg/m² i.v. dzień 1.i 8. VRB 25 mg/m² i.v. dzień 1.i 6. FU 500 mg/m² i.v. dzień 1.i 8. lub FU 750 mg/m² i.v. dzień 1.-5. (ciągły wlew) Lub Kapecytabina 950 mg/m² p.o. 2 x dziennie Dzień 1.-14. Rytm 21 dni</p>
<p><u>FAC</u> FU 500 mg/m² p.o. dzień 1. DOX 50 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m² i.v. dzień 1. Rytm 21 dni</p>	<p><u>DC*</u> DXL 75 mg/m² i.v. dzień 1. Kapecytabina 950 mg/m² p.o. 2 x dziennie Dzień 1.-14. Rytm 21 dni</p>
<p><u>FEC</u> FU 500 mg/m² i.v. dzień 1. EPI 75-100 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m² i.v. dzień 1. Rytm 21 dni</p>	<p><u>PG*</u> PXL 175 mg/m² i.v. GEM 1250 mg/m² i.v. dzień 1.i 8. Rytm 21 dni</p>
<p><u>CMF</u> CTX 100 mg/m² i.v. dzień 1.-14. MTX 40 mg/m² i.v. dzień 1.i 8. FU 600 mg/m² i.v. dzień 1.i 8. Rytm 28 dni</p>	<p><u>KG*</u> CBDCA AUC2 i.v. dzień 1.i 8. GEM 1000 mg/m² i.v. dzień 1.i 8. Rytm 21 dni</p>
<p><u>AT</u> DOX 50 mg/m² i.v. dzień 1. DXL 75 mg/m² i.v. dzień 1. (wlew 1 godzinny) Rytm 21 dni</p>	<p><u>PXL*</u> PXL 80 mg/m² i.v. co 7 dni</p>
<p><u>AP</u> DOX 50 mg/m² i.v. dzień 1. PXL 220 mg/m² i.v. dzień 2. (wlew 3 godzinny) Rytm 21 dni</p>	<p><u>DXL*</u> DXL 60-100 mg/m² i.v. dzień 1. Rytm 21 dni</p>
<p><u>DOX</u> DOX 20 mg/m² i.v. dzień 1. co 7 dni lub DOX 60-75 mg/m² i.v. dzień 1. co 21 dni albo pegyłowana DOX liposomalna 50 mg/m² i.v. co 28 dni bądź niepegyłowana DOX liposomalna 60-75 mg/m² i.v. co 21 dni</p>	<p><u>Kapecytabina *</u> Kapecytabina 2500 mg/m² p.o. (2 dawki x 1250 mg/m²) dzień 1.-14. Rytm 21 dni</p>
	<p><u>VRB*</u> VRB 25-30 mg/m² i.v. dzień 1.i 8. lub VRB 60-80 mg/m² p.o. dzień 1.i 8. DOX 60 mg/m² i.v. dzień 1. lub 25-30 mg/m² Rytm 21 dni lub dawkowanie ciągłe 1 x w tygodniu</p>
<p>CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; GCSF – czynniki pobudzające kolonizację granulocytów; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; CBDCA – karboplatyna; GEM – gemcytabina; * schematy stosowane w II linii leczenia</p>	

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 7. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598
Kod ATC	L01XE10 (leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych)
Substancja czynna	Ewerolimus
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania	Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (z ang. mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasilona w wie-lu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Substrat mTORC1, S6K1, fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śród-błonka naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonka, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> .

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania 1. pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	03 sierpnia 2009 roku
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	03 sierpnia 2009 roku
Wnioskowane wskazanie	<u>Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych.</u> Produkt leczniczy Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym	Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności. W przypadku pominięcia dawki, nie należy

wskazaniu	<p>przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. <u>Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane.</u></p> <p>W przypadku wystąpienia po-ważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zająć konieczność zmiany dawkowania. Możliwe jest zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania (np. na okres jednego tygodnia) produktu leczniczego Afinitor[®], a następnie rozpoczęcie podawania produktu leczniczego Afinitor[®] od dawki 5 mg. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, sugerowana dawka to 5 mg na dobę.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p><u>Nowotwory neuroendokrynne trzustki.</u> Afinitor[®] jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u doro-słych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy.</u> Afinitor[®] jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 9. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program terapeutyczny
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 10. Najważniejsze elementy zaakceptowanego przez MZ programu lekowego

Nazwa programu	[Redacted]
Cel programu (według wnioskodawcy)	[Redacted]
Kryteria włączenia do programu	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted]

	<ul style="list-style-type: none">• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]
Dawkowanie i sposób podawania	[redacted]
Określenie czasu leczenia w programie	[redacted]
Wykaz badań przy kwalifikacji	[redacted]
Monitorowanie skuteczności leczenia	[redacted]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W oparciu o przegląd wytycznych praktyki klinicznej, technologią najczęściej rekomendowaną i stosowaną we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych są następujące leki hormonalne:

- Tamoksyfen
- Anastrozol
- Letrozol
- Eksemestan
- Goserelina
- Leuprorelina
- Fulwestrant
- Ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem
- Octan megestrolu
- Octan medroksyprogesteronu

Zgodnie z wytycznymi postępowania terapeutycznego w nowotworach złośliwych (PUO, NCCN 2012), w przypadku leczenia zaawansowanego raka piersi u chorych z ekspresją receptorów steroidowych, bez ekspresji HER2/neu, należy w pierwszej kolejności rozważyć sekwencyjną hormonoterapię. W pierwszej linii hormonoterapii u chorych po menopauzie należy zastosować tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy, w II linii – niesteroidowe inhibitory aromatazy lub eksemestan, w kolejnej linii – eksemestan, fulwestrant, a w dalszych liniach – octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu (PUO 2011). Gestageny są stosowane w dalszych liniach, gdyż wykazują niższą skuteczność kliniczną od nowszych form hormonoterapii – niesteroidowych i steroidowych inhibitorów aromatazy, lub też mogą być stosowane na różnych etapach leczenia jako wspomagająca terapia anaboliczna.

Eksemestan (Etadron, Glandex, Symex) – objęty jest refundacją w wysokości 100% (lek dostępny bezpłatnie) we wskazaniu: „Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii”. Leki są finansowane w ramach wykazu „A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”

Fulwestrant (Faslodex) – objęty jest refundacją w wysokości 100% (lek dostępny bezpłatnie) we wskazaniu:

- C50 nowotwór złośliwy sutka
- C 50.0 brodawka i otoczka brodawki sutkowej
- C 50.1 centralna część sutka
- C 50.2 ćwiartka górna wewnętrzna sutka
- C 50.3 ćwiartka dolna wewnętrzna sutka
- C 50.4 ćwiartka górna zewnętrzna sutka
- C 50.5 ćwiartka dolna zewnętrzna sutka
- C 50.6 część pachowa sutka
- C 50.8 zmiana przekraczająca granice sutka
- C 50.9 sutek, nieokreślony

Faslodex jest finansowany w ramach wykazu „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

Ewerolimus (Afinitor) – obecnie objęty jest refundacją w wysokości 100% (lek dostępny bezpłatnie) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

Dodatkowo Ewerolimus (Afinitor) finansowany jest w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu według ICD-10 C50.X

Tabela 11. Wartości oraz ilości zgód wraz z liczbą pacjentów z rozpoznaniem C50.X rozliczanych w ramach chemioterapii niestandardowej

	2012			I kw. 2013		
	Liczba pacjentów	Liczba zgód	Wartość zgody	Liczba pacjentów	Liczba zgód	Wartość zgody
Ewerolimus	28	41	1 847 288,43	27	38	1 849 613,23

Tabela 12. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Polska	PUO 2011	<p>W przypadkach raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PgR), ale bez nadekspresji lub amplifikacji genu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2/neu), a także w razie wznowy miejscowej lub choroby przerzutowej, po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia zastosować można zarówno hormono-, jak i chemioterapię. Zaawansowana choroba obejmuje zarówno stan rozsiewu (IV stadium zaawansowania klinicznego), jak i znaczny stopień zaawansowania miejscowego, uniemożliwiający leczenie chirurgiczne (stadium IIIB-IIIC).</p> <p>Leczenie choroby w stanie rozsiewu (IV stadium zaawansowania klinicznego) uzależnione jest od wielu czynników, w tym od ekspresji receptorów hormonalnych (ER/PgR) i HER-2/neu oraz od stopnia zajęcia narządów miękkich. W grupie pacjentek z zaawansowanym procesem nowotworowym leczenie ma charakter paliatywny, ukierunkowany głównie na wydłużenie życia oraz poprawę jego jakości. Zawsze u takich chorych w pierwszej kolejności rozważyć należy hormonoterapię (HTH) jako metodę lepiej tolerowaną od chemioterapii (CTH), zwłaszcza w przypadku pacjentek z ekspresją receptorów steroidowych oraz długim czasem jaki upłynął od pierwotnego leczenia. W przypadku przerzutów do tkanek miękkich oraz kości HTH jest metodą z wyboru. Brak ekspresji ER/PgR, szybka progresja choroby i obecność objawowych</p>

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
		<p>przerzutów zlokalizowanych w narządach miękkich jest wskazaniem do zastosowania chemioterapii (CTH). Odpowiedź na stosowane leczenie należy często kontrolować – w przypadku HTH co 2-3 miesiące, natomiast w przypadku CTH co 2-3 cykle.</p> <p><u>Leki hormonalne stosowane w zaawansowanym raku piersi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamoksyfen (20 mg codziennie doustnie) • Anastrozol (1 mg codziennie doustnie) • Letrozol (2,5 mg codziennie doustnie) • Eksemestan (25 mg codziennie doustnie) • Goserelina (3,6 mg co 28 dni podskórnie) • Leuprorelina (11,25 mg co 3 miesiące podskórnie lub domięśniowo) • Fulwestrant (250 mg co 28 dni domięśniowo) • Octan megestrolu (160 mg codziennie doustnie) • Octan medroksyprogesteronu (500-1000 mg codziennie doustnie)

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych 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
Konsultant Krajowy	Obecnie w Polsce chorzy z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i ujemnym stanem HER2, u których występuje progresja choroby podczas stosowania inhibitorów aromatazy, otrzymują wyłącznie eksemestan lub inne leki hormonalne (np. fulwestrant) oraz chemioterapię i leczenie objawowe (informacje na temat liczby chorych w poszczególnych	Stosowanie ewerolimusu łącznie z eksemestanem u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i ujemnym stanem HER2, u których występuje progresja choroby podczas stosowania inhibitorów aromatazy, zastąpi leczeniem wyłącznie eksemestanem lub innymi lekami hormonalnymi (np. fulwestrant) oraz chemioterapię i leczenie	Najtańszą technologią medyczną stosowaną u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i ujemnym stanem HER2, u których występuje progresja choroby podczas stosowania inhibitorów aromatazy, jest wyłączenie leczenia eksemestanem.	Najskuteczniejszą technologią medyczną stosowaną u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i ujemnym stanem HER2, u których występuje progresja choroby podczas stosowania inhibitorów aromatazy, jest leczenie eksemestanem i ewerolimusem.	Opracowanie Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego zalecają u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i ujemnym stanem HER2, u których występuje progresja choroby podczas stosowania inhibitorów aromatazy, stosowanie eksemestanu i ewerolimusu.

w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych


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
	wskazaniach w posiadaniu Narodowego Funduszu Zdrowia).	objawowe.			
	W leczeniu hormonalnym II lub III linii chorych na hormonowrażliwego i HER2-ujemnego raka piersi (progresja po leczeniu niesteroidowymi inhibitorami aromatazy) stosuje się monoterapię eksemestanem lub fulwestant. W przypadku wyczerpania możliwości leczenia hormonalnego stosuje się paliatywną chemioterapię lub leczenie objawowe. Nie potrafię podać liczb chorych otrzymujących ww. formy leczenia	Monoterapia eksemestanem lub fulwestant, paliatywna chemioterapia, leczenie objawowe.	Leczenie objawowe jest najtańszym postępowaniem, lecz w istocie u chorych kwalifikujących się do kolejnej linii leczenia nie jest ono stosowane. W tej sytuacji leczenie eksemestanem powinno być punktem odniesienia w stosunku do rozpatrywanej technologii.	Dotychczas dostępne metody leczenia (wym w p. 5) mają śladową skuteczność, a niektóre z nich nigdy nie zostały poprawnie zweryfikowane w badaniach klinicznych III fazy. Połączenie eksemestanu z ewerolimusem (dotychczas w Polsce stosowane sporadycznie) jest niewątpliwie najbardziej skutecznym postępowaniem, zweryfikowanym w poprawnie przeprowadzonym badaniu III fazy.	Najnowsza wersja Zaleceń Diagnostyczno-Terapeutycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (obecnie w druku) zaleca w ww. wskazaniu stosowanie połączenia eksemestanu z ewerolimusem jako najbardziej skutecznej metody leczniczej.

Tabela 14. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu [na podstawie Obwieszczenie MZ z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...)]

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
Exemestanum *	Etadron, tabl. powł., 25 mg	30 tabl.	590999 079809 4	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	67,23	82,88	82,88	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0,00
Exemestanum *	Glandex, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590999 081220 2	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	90,30	107,35	82,88	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	24,47
Exemestanum *	Symex, tabl. powł., 25 mg	30 tabl.	590999 085309 0	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	81,00	97,49	82,88	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	14,61
Fulvestrantum **	Faslodex, roztwór do wstrzykiwan, 250 mg/5ml	2 amp.-strz. a 5 ml+2igły z syst.osł.	590999 076887 5	1019.0, Fulvestrant	2 700,00	2 862,00	2 862,00	Według ICD-10: C50, C50.0-9 – nowotwór złośliwy sutka	bezpłatny	0,00

* w ramach wykazu „A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę (...); ** w ramach wykazu „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w (...);

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

[Redacted]

[Redacted]

Nazwa przeglądu	Zagouri 2012
Cel	[Redacted]
Metodyka	[Redacted]
Wyniki	[Redacted]
Wnioski	[Redacted]

Źródło finansowania	
---------------------	--

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

[Redacted text describing the search strategy]

Analityk AOTM przeprowadził kontrolne wyszukiwanie w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a). Nie odnaleziono innych publikacji niż te, zamieszczone w AKL Wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja		-
Interwencja		-
Komparatory		-
Punkty końcowe		-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań		-
Inne kryteria	-	-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

Ewerolimus + eksemestan vs eksemestan

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 18. Charakterystyka metodyki badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Badanie	Założenia metodyki	Punktacja Jadad	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Liczba ośrodków	Sponsor
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 19. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Definicja punktów końcowych ([redacted])

Punkt końcowy	Definicja / opis
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	[redacted]
Przeżycie całkowite (OS)	[redacted]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	[redacted]
Odpowiedź klinicznie istotna (CBR)	[redacted]
Całkowita odpowiedź (CR)	[redacted]
Choroba stabilna (StD)	[redacted]
Progresja choroby (PD)	[redacted]
Odpowiedź klinicznie istotna (CBR)	[redacted]
Czas do progresji choroby (TTP)	[redacted]
Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL)	[redacted]

Ograniczenia AKL przedstawione przez Wnioskodawcę:

[redacted]

[Redacted content]

Tabela 21. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	
Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda	I	[Redacted]
	II	[Redacted]
	III	[Redacted]
	IV	[Redacted]
	V	[Redacted]
	VI	[Redacted]
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	[Redacted]	

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	
Skala FACT-ES oraz wskaźnik TOI		
Kategorie odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST		

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted content]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakościowa oraz ilościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. W weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków dochodzono do konsensusu z pomocą trzeciej osoby.

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD).

Metaanalizę wyników wykonywano w przypadku podobieństwa metodyki (oceny badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym

w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie (IS) wyróżniono pogrubionym drukiem.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

I	I		
		I	I
		I	I

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured information]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Afinitor®

Najczęstsze DN stopnia 3-4 (częstość występowania $\geq 2\%$ w co najmniej jednym badaniu III fazy) to: niedokrwistość, zmęczenie, biegunka, zakażenia, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia, małopłytkowość, limfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, cukrzyca i zapalenie płuc.

Tabela 36. Częstość występowania działań niepożądanych wg ChPL – Afinitor®

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbędnie często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Nieznana
<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia • Niedokrwistość, małopłytkowość • Hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, brak łaknienia • Zaburzenia smaku, ból głowy • Zapalenie płuc, duszność, krwawienie z nosa, kaszel • Zapalenie jamy ustnej, biegunka, zapalenie błon śluzowych, wymioty, mdłości • Wysypka, suchość skóry, świąd, zmiany w obrębie paznokci 	<ul style="list-style-type: none"> • Leukopenia, limfopenia, neutropenia • Cukrzyca, hipofosfatemia, hipokaliemia, hiperlipidemia, hipokalcemia, odwodnienie • Bezsenność • Zapalenie spojówek, obrzęk powiek • Nadciśnienie, krwotok • Zatorowość płucna, krwioplucie • Suchość jamy ustnej, ból brzucha, ból jamy ustnej, utrudnienia polykania, niestrawność • Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej • Zespół ręka-stop, rumień, złuszczenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zmiany skórne, łysienie o łagodnym nasileniu • Ból stawów • Zwiększenie stężenia kreatyniny, niewydolność nerek (w tym ostra niewydolność nerek), białkomocz 	<ul style="list-style-type: none"> • Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek • Brak smaku • Zastoinowa niewydolność serca • Uderzenia gorąca, zakrzepica żył głębokich • Zespół ostrej niewydolności oddechowej • Obrzęk naczynioruchowy 	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

Brak informacji oraz komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Afinitor (ewerolimus) na stronach internetowych polskiego.

European Medicines Agency (EMA)



Food and Drug Administration (FDA)



4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena ekonomiczna produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem, stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji HER2/neu, u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy, w ramach programu lekowego finansowanego.

Technika analityczna



Porównywane interwencje



Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjent (NFZ+P)

Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont 20 lat, odpowiadający horyzontowi dożywotniemu.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

[Redacted text block containing cost details]

koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;

Tabela 37. [Redacted]

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

[Redacted text block]

Użyteczność

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Model

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	tak	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	tak	

w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	tak	
Czy określono perspektywę analizy?	tak	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	tak	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	tak	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	tak	Horyzont 20-letni w oparciu o krzywe przeżycia
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	tak	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	tak	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	tak	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	tak	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	tak	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna **spełnia zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań**, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Ograniczenia AOTM



4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

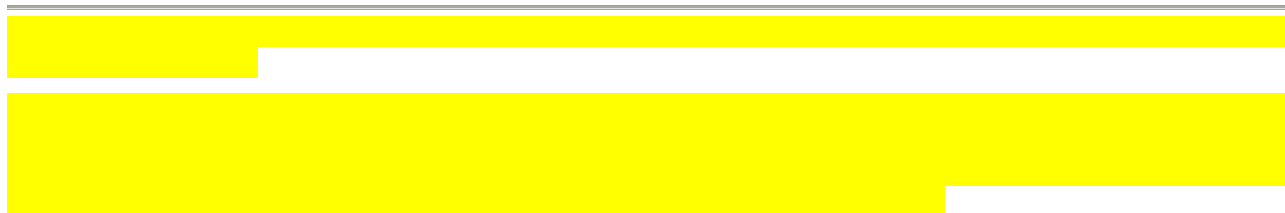
[Redacted text block]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Brak

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted text block]



5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę przeprowadzono w celu określenia oczekiwanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji programu leczenia zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji HER2/neu, preparatem Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem, u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

Populacja i wielkość sprzedaży



Tabela 42. Kalkulacja liczebności populacji docelowej dla terapii ewerolimus + eksemestan – wariant podstawowy

Parametr (wartość, źródło)	Liczba chorych		
	2013	2014	2015
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę.

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjent (NFZ+P)

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy obejmuje lata 2013-2015.

Kluczowe założenia

Analizę przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne wartości odsetka chorych z objawowymi przerzutami do narządów wewnętrznych:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Koszty

W analizie wyróżnione następujące składowe kosztów bezpośrednich:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. 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/NIE	Zgodnie z szacunkiem Konsultanta Krajowego populacja osób o wnioskowanym wskazaniu wynosi około 600 pacjentów, [redacted] [redacted] oszacował omawianą populację na 400-500 osób rocznie. [redacted]
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/NIE	Założenia zawarte w analizie były aktualne na czas złożenia analizy, jednak występują różnice pomiędzy najnowszym wykazem leków refundowanych, a tym na podstawie którego została wykonana analiza. Zmianie uległy ceny leku Glandex (ekemestan). Dodatkowo pojawił się nowy refundowany odpowiednik zawierający eksemestan - Etadron, [redacted] [redacted]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/NIE	Zgodnie z danymi NFZ w 2012 roku 28 osób uzyskało zgodę na chemioterapię niestandardową ewerolimusem w rozpoznaniu C.50.X - nowotwór złośliwy sutka, natomiast szacowana przez wnioskodawcę populacja, u której obecnie stosowany jest ewerolimus wynosi w 2012 roku 17 osób. W 2013 roku autorzy analizy założyli, że omawiana populacja powiększy się do 18 osób, natomiast wg danych NFZ już w I kwartale 2013 roku zgodę na chemioterapię niestandardową ewerolimusem uzyskało 27 osób.
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	brak

w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	brak
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 44. 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)			

Sumaryczne wyniki w poniższych tabelach zostały zaokrąglone z dokładnością do 1 tysiąca.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący – wariant podstawowy, w PLN

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa NFZ			

w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W scenariuszu aktualnym, w wariantcie podstawowym, sumaryczne wydatki wyniosą:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS, w PLN

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa NFZ			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[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 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS, w PLN

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa NFZ			
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent			

W scenariuszu nowym, w wariantcie podstawowym, sumaryczne wydatki wyniosą:

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS, w PLN

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa NFZ			

w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent				

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS, w PLN

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa NFZ			
	Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent			

[Redacted content]



Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne, z uwzględnieniem RSS, w PLN

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa NFZ			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa NFZ			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne, bez uwzględnienia RSS, w PLN

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa NFZ			
	Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent			
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa NFZ			
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent				

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Afinitor w scenariuszu minimalnym wyniosą:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Afinitor w scenariuszu maksymalnym wyniosą:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z różnicami w aktualnym Obwieszczeniu MZ (tj. na dzień 1 maja 2013 r.), a wykorzystanym w analizie wnioskodawcy (Obwieszczenie MZ z dn 26 października 2012) przeprowadzono obliczenia własne, przy wykorzystaniu modelu złożonego przez wnioskodawcę, aktualizując ceny leków refundowanych.

Dla leku z substancją czynną eksemestan, pojawił się nowy odpowiednik refundowany - Etadron, jednak nie został on włączony do niniejszych obliczeń z powodu braku informacji na temat jego udziału w rynku.

Obniżeniu uległa cena leku Glandex (eksemestan) i zmiana ta została uwzględniona w poniższych obliczeniach.

[redacted]

[redacted]

w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy i maksymalny, z uwzględnieniem RSS, w PLN

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa NFZ			
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa NFZ			

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy i maksymalny, bez uwzględnienia RSS, w PLN

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa NFZ			
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa NFZ			

w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

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

Po uwzględnieniu zmiany limitu finansowania Afinitor 5mg dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Afinitor w scenariuszu podstawowym wyniosą:

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

Po uwzględnieniu zmiany limitu finansowania Afinitor 5mg dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Afinitor w scenariuszu maksymalnym wyniosą:

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

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[Redacted]

Dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Afinitor w scenariuszu podstawowym wyniosą:

[Redacted]

Dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Afinitor w scenariuszu maksymalnym wyniosą:

[Redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 54. [Redacted]

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

* stwierdza się przerzuty odległe;

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

Tabela 55. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 3 lat)		
	2013	2014	2015
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Komentarz analityka:

[Redacted content]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Poniżej opisano odnalezione rekomendacje kliniczne dla stosowania preparatu Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych.

Tabela 56. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono danych dotyczących stopnia refundacji ewerolimusu w leczeniu raka piersi.

Na stronach *NICE* oraz *SMC* zamieszczono informacje o toczącej się ocenie oraz planowanym wydaniu rekomendacji dotyczących zastosowania ewerolimusu odpowiednio w leczeniu HER2/neu ujemnego, wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych raka piersi (*NICE 2013*) oraz HER2/neu ujemnego, wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych raka piersi (*SMC 2013*).

[redacted] (z ang. *preliminary recommendations*), negatywną rekomendację dla stosowania ewerolimusu u kobiet z zaawansowanym rakiem piersi HER-2/neu ujemnym, wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych, z progresją choroby po zastosowaniu leczenia hormonalnego (*NICE 2013*), przy zastrzeżeniu, że [redacted]

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 57. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
Rekomendacje kliniczne							

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 58. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji w grudniu 2012	Poziom refundacji w czerwcu 2013	Komentarz
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Litwa			
Luksemburg			
Liechtenstein			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			

w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych


Państwo	Poziom refundacji w grudniu 2012	Poziom refundacji w czerwcu 2013	Komentarz
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

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

11. Opinie ekspertów

Tabela 59. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Afinitor (ewerolimus) – w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

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
<p>Konsultant Krajowy</p>	<p>Uzasadnienie stanowią wyniki badania III fazy (Baselga i wsp. N Engl J Med 2012; 366: 520-529). Wyniki cytowanego badania wykazały – w porównaniu z wyłącznym leczeniem eksemestanem – znamienne korzyści w następstwie zastosowania ewerolimusu łącznie z eksemestanem, które polegały na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wydłużeniu o około 4 miesiące czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana – odpowiednio – 6,9 i 2,8 miesiąca, względne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 57%, $p < 0,001$); • zwiększeniu wskaźnika obiektywnych odpowiedzi o około 9% (wskaźniki – odpowiednio – 9,5% i 0,4%). <p>Należy pamiętać, że wymieniona różnica (około 4 miesiące) w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby została ustalona na podstawie analizy przeprowadzonej przez badaczy, natomiast w centralnej ocenie pod wpływem leczenia ewerolimusem i eksemestanem uzyskano różnicą wynoszącą ponad 6 miesięcy (mediana – odpowiednio – 10,6 i 4,1 miesiąca, względne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 64%, $p < 0,001$).</p> <p>Niepożądane działania – w cytowanym badaniu – występowały częściej w grupie chorych leczonych ewerolimusem i eksemestanem (w tym – w stopniach 3. i 4.). U chorych leczonych ewerolimusem i eksemestanem częściej</p>	<p>Finansowanie z publicznych środków leczenia ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestanem chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i tzw. ujemnym stanem HER2 (nieobecność nadekspresji białka HER2 lub amplifikacji genu HER2 w komórkach nowotworu) nie jest uzasadnione, ponieważ dotychczas nie zostały przedstawione wyniki badania III fazy (Baselga i wsp. N Engl J Med 2012; 366: 520-529) dotyczące wpływu na czas przeżycia ogółem.</p>	<p>Finansowanie z publicznych środków leczenia ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestanem chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i tzw. ujemnym stanem HER2 (nieobecność nadekspresji białka HER2 lub amplifikacji genu HER2 w komórkach nowotworu) jest uzasadnione w przypadku spełnienia kryteriów umieszczonych w przez Ministra Zdrowia projekcie programu (projekt uzgodniony i załączony do wystąpienia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych).</p>

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
	<p>występowały – przede wszystkim – stany zapalne błon śluzowych, objawy skórne, biegunki, stany upośledzonego łaknienia i ubytku masy ciała, epizody hiperglikemii, zapalenia płuc, objawy zespołu wyczerpania, epizody zwiększenia aktywności aminotransferaz, zaburzenia snu i dolegliwości bólowe). Niezależnie od wymienionych wyżej i częściej obserwowanych niepożądanych działań nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w zakresie mediany czasu do wystąpienia pogorszenia stanu sprawności chorych (ocena na podstawie stopnia sprawności według klasyfikacji ECOG) oraz mediany czasu do istotnego (obniżenie powyżej 25%) pogorszenia jakości życia.</p> <p>Dodatkowe analizy wymienionego badania wykazały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znamienne obniżenie stężenia markerów obrotu kostnego pod wpływem leczenia ewerolimusem i eksemestanem, co pośrednio świadczy o korzystnym wpływie na mineralizację kostną i przerzuty w układzie kostnym (Gnant i wsp. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 654-663); • znamienne wydłużenie mediany czasu do pogorszenia objawowego po wpływie leczenia ewerolimusem i eksemestanem, co świadczy o korzystnym wpływie na wskaźniki jakości życia (Burriss i wsp. Cancer 2013; 119: 1908-1915). 		
	<p>Wyniki badania badania III fazy BOLERO-2 (Baselga i wsp. N Engl J Med 2012; 366: 520) wykazały, że dodanie leku ewerolimus do steroidowego inhibitora aromatazy - eksemestanu związane jest ze spektakularnym wydłużeniem (o 4 miesiące, tj. o około 2,5 raza)</p>	<p>Z klinicznego punktu widzenia nie widzę argumentów uzasadniających odmowę finansowania leku ze środków publicznych, zwłaszcza w kontekście innych decyzji refundacyjnych dotyczących leków stosowanych w zaawansowanych nowotworach złośliwych.</p>	<p>Nie mam wątpliwości, że tak spektakularna korzyść kliniczna w pełni uzasadnia finansowanie leku ze środków publicznych.</p>

w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

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
	mediany czasu przeżycia wolnego od progresji nowotworu lub zgonu. Taka różnica jest rzadko spotykana w badaniach klinicznych II fazy w zaawansowanych nowotworach złośliwych. W centralnej ocenie różnica ta okazała się nawet większa (około 6 miesięcy). Leczenie ewerolimusem związane było z nieco większym nasileniem działań niepożądanych, ale nie obniżały one jakości życia chorych (Burriss i wsp. Cancer 2013; 119: 1908).		

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 08.05.2013 r., znak MZ-PLA-460-16088-57/KKU/13, 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 póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego **Afinitor (ewerolimus), w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”**.

Obecnie ewerolimus (Afinitor) objęty jest 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Natomiast we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej oceny ewerolimus nie jest finansowany ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według danych KRN w ostatnich latach w Polsce na raka piersi zachorowało około 14 500 kobiet (wskaźnik struktury ok. 22%; standaryzowany wsp. zachorowalności ok. 47/100 tys.).

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe: guz piersi wyczuwalny palpacyjnie (u ok. 75% chorych, najczęściej w obrębie górnego zewnętrznego kwadrantu), zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka, wyciągnięcie skóry lub brodawki, zmiany skórne w brodawce wokół niej, wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty), zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objawy „skórki pomarańczy”), poszerzenie żył skóry sutka, owrzodzenie skóry sutka, powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Leki hormonalne stosowane w zaawansowanym raku piersi według zaleceń Polskiej Unii Onkologii (2011 rok): Tamoksyfen (20 mg codziennie p.o.), Anastrozol (1 mg codziennie doustnie), Letrozol (2,5 mg codziennie p.o.), Eksemestan (25 mg codziennie p.o.), Goserelina (3,6 mg co 28 dni s.c.), Leuprorelina (11,25 mg co 3 miesiące podskórnie lub i.m.), Fluwestrant (250 mg co 28 dni i.m.), Octan megestrolu (160 mg codziennie p.o.), Octan medroksyprogesteronu (500 – 1000 mg codziennie p.o.).

Alternatywne technologie medyczne

Eksemestan (Etadron, Glandex, Symex) – objęty 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie) we wskazaniu: „Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii”.

Fulwestrant (Faslodex) – objęty 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie) we wskazaniu: C50 nowotwór złośliwy sutka; C 50.0 brodawka i otoczka brodawki sutkowej; C 50.1 centralna część sutka; C 50.2 ćwiartka górna wewnętrzna sutka; C 50.3 ćwiartka dolna wewnętrzna sutka; C 50.4 ćwiartka górna zewnętrzna sutka; C 50.5 ćwiartka dolna zewnętrzna sutka; C 50.6 część pachowa sutka; C 50.8 zmiana przekraczająca granice sutka; C 50.9 sutek, nieokreślony.

Skuteczność kliniczna



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted content]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje kliniczne ([Redacted]) dla stosowania preparatu Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, po wcześniejszym leczeniu niesteroidowymi inhibitorami aromatazy. Natomiast nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stopnia refundacji ewerolimusu w leczeniu raka piersi.

13. Źródła

Piśmiennictwo

1. Afinitor, tabletki 5 mg. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
[Redacted]
4. Breast cancer (HER2 negative, oestrogen receptor positive, locally advanced or metastatic) - everolimus (with an aromatase inhibitor): appraisal consultation document Dostępne on-line: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=63215>. Data ostatniego dostępu: 14.06.2013 r.
5. Breast cancer (HER2 negative, oestrogen receptor positive, locally advanced or metastatic) - everolimus (with an aromatase inhibitor): appraisal consultation document Dostępne on-line: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=63215>
6. Breast cancer treatment not value for money says draft NICE guidance. Dostępne on-line: <http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/BreastCancerTreatmentNotValueMoney.jsp> Data ostatniego dostępu: 14.06.2013 r.
7. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, S. Kyriakides, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii11–vii19.
[Redacted]
9. [Redacted]
10. European Medicines Agency. Afinitor (Everolimus). Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human_med_000633.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (Data ostatniego dostępu: 18.06.2013 r.)
[Redacted]
14. Gregoire V., Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v184–v186, 2010. http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v184.full.pdf+html
[Redacted]
18. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A et al. Rak piersi. W: Jassem J, Krzakowski M (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom I. Onkologia w praktyce klinicznej, 2011 (7) suppl.B; 195-246.

19. Kawecki A, Nawrocki S., (red), Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2011
20. Krajowy Rejestr Nowotworowy Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie <http://epid.coi.waw.pl/krn/>
21. Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, część I - 2011 r. Wydaw. Via Medica 2011.
22. Krzemieniecki K. Leczenie wspomagające w onkologii. Wydaw. Termedia 2008.

23.

24. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment: NICE Clinical Guideline 81. Developed and published by the National Collaborating Centre for Cancer. February 2009.

33. Szczelik A red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012. Wydaw. Medycyna Praktyczna 2012.

36. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.

14. Załączniki

- Zal. 1. Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna.
- Zal. 2. Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych. Analiza ekonomiczna.
- Zal. 3. Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych. Analiza wpływu na system płatnika i analiza racjonalizacyjna.