



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**

**Biuro Prezesa**

**Anastrozol w rozpoznaniu:  
zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy  
przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem  
(kod ICD – 10: C.50)**

Raport skrócony ws. usunięcia świadczenia  
gwarantowanego realizowanego w ramach  
programu chemioterapii niestandardowej

Raport Nr: AOTM-BP-431-5(3)/2013

Warszawa, październik 2013 r.

Zastosowane skróty:

ACTH – hormon adrenokortykotropowy

AGO – Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie

AI – inhibitory aromatazy

ASCO – American Society of Clinical Oncology

CHPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CTH – chemioterapia

DCIS – przedinwazyjny rak przewodowy

ER – receptory estrogenowe

ERDs – antagoniści receptorów estrogenowych

ESMO – European Society for Medical Oncology

HAS - Haute Autorité de santé

HTH – hormonoterapia

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NICE – The National Collaborating Centre for Cancer

PgR – receptory progesterowe

RTH - radioterapia

SERMs – selektywne modyfikatory receptorów

OS - przeżycie całkowite

PFS - czas bez progresji choroby po zakończonym leczeniu

PUO – Polska Unia Onkologii

ORR- objective response rate - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie

Q-TWiST – czas bez objawów oraz toksyczności skorelowany o jakość

#### KARTA NIEJAWNOŚCI

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 .....	4
2.	Problem decyzyjny .....	7
2.1.	Problem zdrowotny .....	7
3.	Leczenie .....	7
3.1.	Opis świadczeń alternatywnych.....	9
3.2.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
4.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	16
4.1.	Interwencja .....	16
4.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	16
4.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	17
4.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski, .....	18
4.2.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	18
5.	Opinie ekspertów .....	19
6.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .....	20
6.1.	Rekomendacje kliniczne .....	20
6.2.	Rekomendacje refundacyjne .....	23
7.	Finansowanie ze środków publicznych .....	23
7.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	23
8.	Wskazanie dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej ocenianej terapii .....	24
8.1.	Analiza kliniczna .....	24
8.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	24
8.1.2.	Wyniki analizy klinicznej – badania wtórne .....	25
8.2.	Badania pierwotne.....	28
8.3.	Bezpieczeństwo .....	31
8.4.	Opracowanie eksperta klinicznego .....	35
9.	Podsumowanie .....	36
10.	Piśmiennictwo.....	40

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 08-08-2013

MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50

(świadczenie gwarantowane rozumiane jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej)

Typ zlecenia:

o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy

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

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

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

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

Nie dotyczy

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

Istotne zagrożenie narażenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na nieuzasadnione wydatki

*Data sporządzenia wniosku:*

Nie dotyczy

*Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku:*

Do zlecenia nie dołączono żadnych dokumentów.

*Wnioskowana technologia medyczna:*

Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Nie dotyczy

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Preparaty zawierające: **anastrozol (anastrozole)**

Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skła d	Opakowani e	Producent
Anastralan	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	ICN Polfa Rzeszów/Valeant
Anastrozol Bluefish	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Bluefish
Anastrozol medac	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Medac
Anastrozol Teva	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Teva Pharmaceuticals Polska
Anastrozole Accord	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Accord Healthcare
Anastrozole Orion	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Orion
Anastrozole Orion	tabl. powl.	1 mg	98 tabl.	Orion
Ansyn	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Actavis Polska
Apo-Nastrol	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Apotex Inc.
Arimidex	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	AstraZeneca
Atrozol	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Vipharm
Egistrozol	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	EGIS
Mamostrol	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Polpharma
Symanastrol	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	SymPhar
Zolastrol	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Biogened

Źródło: mp.pl

## 2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie anastrozolu w zaawansowanym raku piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

W korespondencji z dnia 8 sierpnia 2013 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie anastrozolu w I linii leczenia raka piersi w przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem.

W odpowiedzi na powyższą korespondencję oraz mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych danych, Prezes AOTM wystąpił do Ministra Zdrowia z prośbą o akceptację wykonania skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

Pismem z dnia 28.08.2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13 Minister Zdrowia wyraził zgodę na dokonanie skróconej oceny przedmiotowej technologii medycznej, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań anastrozolu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### ICD-10: C.50 – Nowotwór złośliwy sutka

C50.0 Brodawka i otoczka brodawki sutkowej

C50.1 Centralna część sutka

C50.2 Ćwiartka górna wewnętrzna sutka

C50.3 Ćwiartka dolna wewnętrzna sutka

C50.4 Ćwiartka górna zewnętrzna sutka

C50.5 Ćwiartka dolna zewnętrzna sutka

C50.6 Część pachowa sutka

C50.8 Zmiana przekraczająca granice sutka

C50.9 Sutek, nie określony

## 3. Leczenie

W zależności od stadium, wielkości, stopnia zainfekowania układu limfatycznego oraz obecności przerzutów raka piersi można podzielić na 4 kategorie i odpowiednią interwencję<sup>1</sup>:

- 1) Przedinwazyjny rak przewodowy (DCIS) - pierwotne leczenie chirurgiczne, ewentualnie w skojarzeniu z RTH i/lub leczeniem systemowym
- 2) Inwazyjny rak piersi o wczesnym zaawansowaniu - pierwotne leczenie chirurgiczne, ewentualnie w skojarzeniu z RTH i/lub leczeniem systemowym
- 3) Przypadki dużego zaawansowania miejscowo-regionalnego - leczenie chirurgiczne i/lub napromienianie jest poprzedzone leczeniem systemowym (CTH i/lub hormonoterapia — HTH)
- 4) Choroba uogólniona - głównie leczenie systemowe

Podstawowym kryterium dobrania hormonoterapii jest stan menopauzalny chorych. W wielu przypadkach pacjenci odnoszą korzyści z leczenia sekwencyjnego. Zastosowanie HTH II i III linii jest jednak uzasadnione wyłącznie w przypadkach, w których uzyskano obiektywną odpowiedź lub długotrwałą stabilizację pod wpływem I linii leczenia. Łączenie kilku metod HTH jest niecelowe, z wyjątkiem skojarzenia tamoksyfenu i kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej), które u chorych przed menopauzą jest skuteczniejsze niż monoterapia. Nie należy również stosować jednocześnie CTH i HTH.

W uogólnionym raku piersi HTH powinna zawsze być rozważana, jako leczenie pierwszego wyboru z wyjątkiem nowotworów niewykazujących ekspresji receptorów steroidowych. 75% przypadków raka piersi posiada receptory estrogenowe, dzięki czemu są potencjalnie wrażliwe na HTH<sup>ii</sup>. Celem hormonoterapii jest ograniczenie wpływu estrogeny na komórki raka piersi, przeciwdziałając jego wzrostowi i rozprzestrzenianiu.

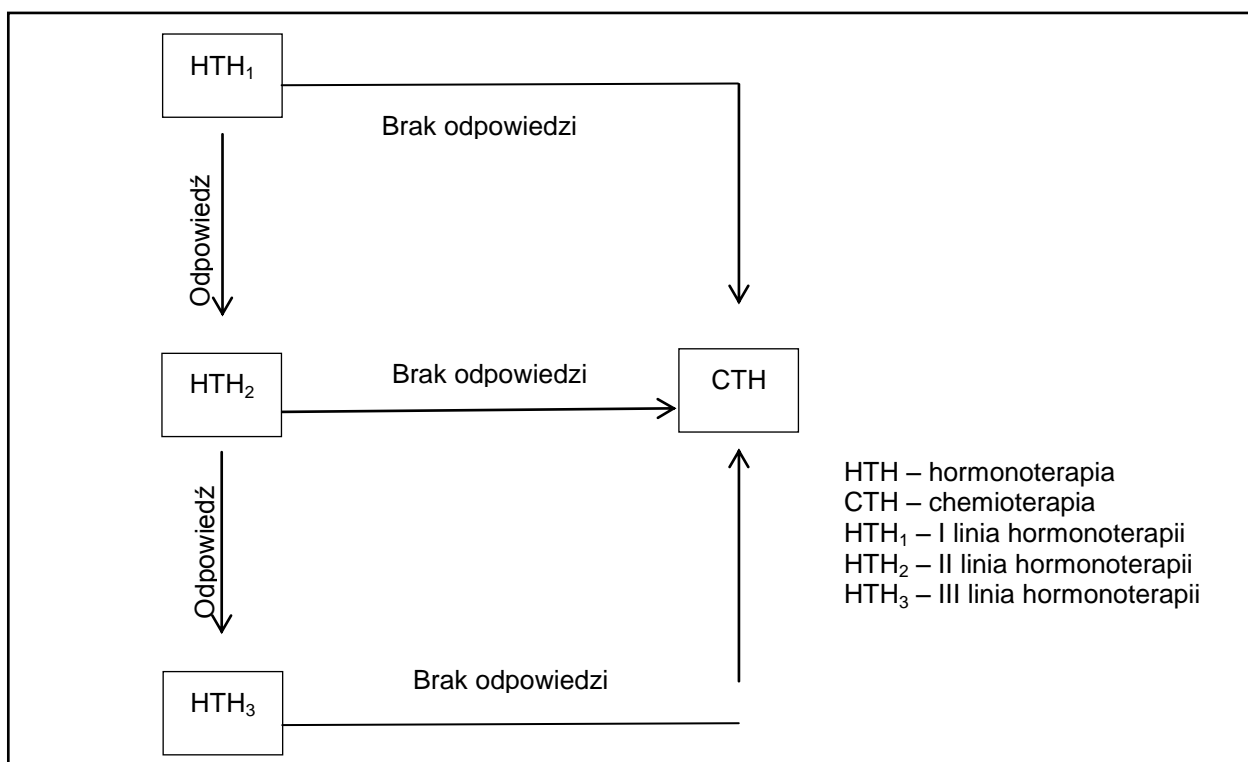
W HTH znajdują zastosowanie trzy grupy leków:

- 1) Inhibitory aromatazy (anastrozol, eksemestan, letrozol),
- 2) SERMs – selektywne modyfikatory receptorów estrogenowych (tamoksyfen, raloksyfen, toremifen),
- 3) ERDs – antagoniści receptorów estrogenowych (fulvestrant).

Inhibitory aromatazy są grupą leków, które z biegiem lat były udoskonalane, dzięki czemu temu, te obecnie stosowane są już trzeciej generacji. Można je podzielić na steroidowe (eksemestan) oraz niesteroidowe (anastrozol, letrozol).

U chorych zakwalifikowanych do HTH w leczeniu I linii stosuje się tamoksyfen lub niesteroidowe AI, a w leczeniu II linii — AI (niesteroidowe — anastrozol lub letrozol — lub steroidowe — eksemestan). W III linii leczenia można zastosować steroidowy inhibitor aromatazy eksemestan, fulvestrant, octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu.<sup>iii</sup>





Sekwencja leczenia zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi (według PUO 2011)

### 3.1. Opis świadczeń alternatywnych

Alternatywą interwencją w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi przy przeciwwskazaniach do tamoksifenu są inne inhibitory aromatazy ( eksemestan, letrozol).

**Tabela 1 Zalecenia przy przeciwwskazaniu do tamoksyfenu**

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski	„W przypadku przeciwwskazań do stosowania tamoksyfenu u chorych na zaawansowanego raka piersi po menopauzie z ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych możliwe jest leczenie inhibitorami aromatazy – alternatywą dla anastrozolu jest letrozol lub eksemestan.”
[REDACTED]	Rekomendacje National Comprehensive Cancer Network wersja 1.2012 „ w przypadku nietolerancji tamoksyfenu lub przeciwwskazań do podawania tego leku zalecane jest stosownie inhibitorów aromatazy. Szczególnie podkreślono konieczność włączania do leczenia inhibitorami aromatazy jedynie chorych będących faktycznie po menopauzie”

Tabela 2 Leki refundowane w ramach chemioterapii, wyciąg z obwieszczenia MZ, podano jedynie wskazania łączące się merytorycznie ze zleceniem

(rozporządzenie z dnia 1.09.2013r

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Wskazania refundowane	Poziom odpłat.
Anastrozolum	Anastralan, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	67	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
	Anastrozol Bluefish, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	57,24	71,75	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
	Anastrozol medac, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	60,48	75,18	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
	Anastrozole Accord, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	54	68,31	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny

Anastrozole Orion, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	132.0, przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	Leki	70,2	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Anastrozole Orion, tabl. powl., 1 mg	98 szt.	132.0, przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	Leki	253,8	267,7	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Ansyn, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (4 blis. po 7 szt.)	132.0, przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	Leki	87,7	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Apo-Nastrol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (blis.)	132.0, przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	Leki	59,59	74,24	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Arimidex, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (blis.)	132.0, przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	Leki	91,8	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Atrozol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	132.0, przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	Leki	76,68	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny

	Egistrozol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	71,8	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
	Mamostrol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	71,82	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
	Symanastrol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	130,26	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny
	Zolastrol, tabl. powl., 1 miligram	28 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	130,25	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Exemestanum	Etadron, tabl. powl., 25 mg	30	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	67,23	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny
	Glandex, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	90,3	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny

	Symex, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	66,42	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Letrozolum	Apo-Letro, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl. (blis.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	67,07	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
	Arogen, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	86,4	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny
	Aromek, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	67,23	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
	Clarzole, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	67,23	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
	Etruzil, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	67,23	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny

Femara, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	243	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Lametta, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	67,23	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Letralan, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	67,23	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Letromedac, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	65,09	80,54	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Letrozole Accord, tabl. powl., 2,5 mg	28 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	54	68,31	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Letrozole Apotex, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt. (blister)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	67,07	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny

Letrozole Bluefish, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	132.0, przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	Leki	64,8	80,23	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Lortanda, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	132.0, przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	Leki	64,8	80,23	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Lostar, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	132.0, przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	Leki	67,23	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Symletrol, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	132.0, przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	Leki	67,23	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Trozebax, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	132.0, przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	Leki	62,1	77,37	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny

### 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczebność populacji oszacowana przez eksperta (prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski) szacowana jest na około 800 chorych rocznie.

### 4. Interwencje wnioskowane i komparatory

#### 4.1. Interwencja

##### 4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Na terenie Rzeczypospolitej Polskiej zarejestrowanych jest trzydzieści sześć produktów leczniczych zawierający substancję czynną anastrozol, z tego trzynaście jest na liście refundacyjnej.

Anastralan, tabl. powl., 1 mg

Anastrozol Bluefish, tabl. powl., 1 mg

Anastrozol medac, tabl. powl., 1 mg

Anastrozole Accord, tabl. powl., 1 mg

Anastrozole Orion, tabl. powl., 1 mg

Ansyn, tabl. powl., 1 mg

Apo-Nastrol, tabl. powl., 1 mg

Arimidex, tabl. powl., 1 mg

Atrozol, tabl. powl., 1 mg

Egistrozol, tabl. powl., 1 mg

Mamostrol, tabl. powl., 1 mg

Symanastrol, tabl. powl., 1 mg

Zolastrol, tabl. powl., 1 mg

Źródło:

[http://urpl.gov.pl/drugs?commit=Szukaj&drug%5Bkod\\_atc%5D=&drug%5Bnazwa\\_produktu\\_leczniczego%5D=&drug%5Bnumer\\_pozwolenia%5D=&drug%5Bpodmiot\\_odpowiedzialny%5D=&drug%5Bslowo\\_kluczowe%5D=anastrozol&page=1](http://urpl.gov.pl/drugs?commit=Szukaj&drug%5Bkod_atc%5D=&drug%5Bnazwa_produktu_leczniczego%5D=&drug%5Bnumer_pozwolenia%5D=&drug%5Bpodmiot_odpowiedzialny%5D=&drug%5Bslowo_kluczowe%5D=anastrozol&page=1)

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów

Kod ATC: L02B G03A

Anastrozol jest selektywnym niesteroidowym inhibitorem stosowanym w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. W wielu przypadkach rozwijające się nowotwory posiadają receptory estrogenowe które mogą być pobudzone przez estrogen. U kobiet po menopauzie, głównymi miejscami syntezy estrogenu jest tkanka tłuszczowa i wątroba. Przy udziale aromatazy (enzym z grupy cytochromu P450), następuje konwersja androstedionu do estronu, który to jest prekursorem estradiolu. AI hamują tę konwersję w wyniku czego zostaje znacznie obniżony poziom estrogenu w surowicy. Działanie anastrozolu jest wybiórcze, odwracalne i bardzo silne. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi poprawę wywołuje zmniejszenie stężenia estradiolu we krwi. W testach laboratoryjnych stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie anastrozolu w dawce 1 mg na dobę powoduje zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80%. Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej.



Anastrozol podawany w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu zarówno bez, jak i po stymulacji wydzielania przez ACTH. Dlatego w czasie leczenia anastrozolem nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów.<sup>iv</sup>

#### 4.1.2. Wskazania zarejestrowane

Obecne zarejestrowane wskazania dla poszczególnych produktów leczniczych zamieszczono w Tabeli 3.

**Tabela 3 Obecne zarejestrowane wskazania dla poszczególnych produktów leczniczych**

Nazwa, postać i dawka leku	wskazania zarejestrowane			Wskazania refundowane
	Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Nie wykazano skuteczności u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów estrogenowych, chyba że wystąpiła pozytywna kliniczna odpowiedź na leczenie tamoksyfenem.	Leczenie wspomagające wczesnoinwazyjne go raka piersi u kobiet po menopauzie z dodatnim receptorem hormonu	Leczenie wspomagające wczesnej postaci raka piersi u kobiet po menopauzie z dodatnim receptorem hormonu, które przeszły 2-3-letnie leczenie wspomagające tamoksyfenem.	
Anastralan, tabl. powl., 1 mg	tak			Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii
Anastrozol medac, tabl. powl., 1 mg	tak			
Atrozol, tabl. powl., 1 mg	tak	tak		
Anastrozole Accord, tabl. powl., 1 mg	tak	tak	tak	
Ansyn, tabl. powl., 1 mg	tak	tak	tak	
Apo-Nastrol, tabl. powl., 1 mg	tak	tak	tak	
Arimidex, tabl. powl., 1 mg	tak	tak	tak	
Anastrozol Bluefish, tabl. powl., 1 mg	tak	tak	tak	
Egistrozol, tabl. powl., 1 mg	tak	tak	tak	
Mamostrol, tabl. powl., 1 mg	tak	tak	tak	
Anastrozole Orion, tabl. powl., 1 mg	tak			Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii
Symanastrol, tabl. powl., 1 mg	tak	tak	tak	
Zolastrol, tabl. powl., 1 mg	tak	tak	tak	

#### 4.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski,

I linia leczenia zaawansowanego raka piersi przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfemem ICD-10 C.50.

#### 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Stanowiska Rady Konsultacyjnej dla preparatów z anastrozolem i innymi inhibitorami aromatazy

**Tabela 4 Stanowiska Rady Konsultacyjnej AOTM dla anastrozolu w leczeniu hormonozależnego raka piersi**

Stanowisko Konsultacyjnej Rady	Treść rekomendacji
Stanowisko nr 26/08/2009 z dnia 6 kwietnia 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych <b>anastrozolu (Arimidex®) w leczeniu wspomagającym pierwszego rzutu wczesnego hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium.</b>	<p>Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych anastrozolu (Arimidex®) w leczeniu wspomagającym pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu najtańszego odpowiednika w tej grupie.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Anastrozol, w porównaniu do tamoksyfenu, okazał się skuteczniejszy w pierwszym rzucie terapii adjuwantowej w raku piersi, istotnie wydłużając czas przeżycia bez objawów choroby i czas do wystąpienia wznowy, ale jednocześnie nie poprawiał ogólnego przeżycia ani jakości życia leczonych pacjentów. Ponadto, stosowanie anastrozolu wiąże się z istotnie częstszymi i cięższymi działaniami niepożądanymi. Arimidex® jest najdroższym preparatem w swojej grupie, wielokrotnie bardziej kosztownym od tamoksyfenu, co nie znajduje uzasadnienia w zdecydowanie lepszym profilu efektywności klinicznej, ani - tym bardziej - w profilu bezpieczeństwa.</p>

Źródło:

[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko\\_RK\\_26\\_08\\_2009\\_anastrozol\\_Arimidex.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_26_08_2009_anastrozol_Arimidex.pdf)

[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala\\_rk\\_aotm\\_20\\_06\\_2008\\_eksemestan\\_Aromasin.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_20_06_2008_eksemestan_Aromasin.pdf)

**Tabela 5 Stanowiska Rady Konsultacyjnej AOTM dla innych inhibitorów aromatazy w leczeniu hormonozależnego raka piersi**

Stanowisko Konsultacyjnej Rady	Treść rekomendacji
Rekomendacja nr 38/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Etruzil 2,5 mg x 30 tabl., EAN 5909990710201 we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczy Etruzil 2,5 mg x 30 tabl., EAN 5909990710201 we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dobre wyniki stosowania letrozolu w leczeniu uzupełniającym hormonozależnego raka gruczołu piersiowego u kobiet po menopauzie (wydłużenie okresu do wznowy) oraz wyraźnie lepsza tolerancja terapii długoterminowej w porównaniu ze stosowaniem steroidowych inhibitorów aromatazy uzasadniają objęcie Etruzil 2,5 mg x 30 tabl., EAN 5909990710201 refundacją we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii.</p> <p>Równocześnie Prezes Agencji sugeruje włączenie wnioskowanego produktu leczniczego do grupy limitowej 132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy, z proponowanym kryterium odpłatności dla pacjenta – le</p>

hormonoterapii	wydawany bezpłatnie. Prezes Agencji sugeruje zastosowanie mechanizmów dzielenia ryzyka istotnie obniżających koszty terapii.
Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 20/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r. w sprawie finansowania eksemestanu (Aromasin®) w leczeniu zaawansowanego raka piersi	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 uległa postępowi po zastosowaniu terapii antyestrogenami, w grupie inhibitorów aromatazy objętej wspólnym limitem ceny, z limitem ustalonym na odpowiedniku najtańszym w tej grupie. Uzasadnienie: 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 (jedynym badaniem 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.

Źródło:


[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko\\_RK\\_26\\_08\\_2009\\_anastrozol\\_Arimidex.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_26_08_2009_anastrozol_Arimidex.pdf)

[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala\\_rk\\_aotm\\_20\\_06\\_2008\\_eksemestan\\_Aromasin.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_20_06_2008_eksemestan_Aromasin.pdf)

## 5. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów na temat zasadności finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w leczeniu zaawansowanego raka piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem

Ekspert	opinia
prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski	„Finansowanie anastrozolu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi po menopauzie z ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych i obecnością przeciwwskazań tamoksyfenu – jest uzasadnione.”

Ekspert	opinia
	<p>„W moim przekonaniu anastrozol powinien być stosowany jako lek z wyboru zarówno w leczeniu uzupełniającym jak i w leczeniu choroby uogólnionej. Powinien być refundowany w tych wskazaniach gdyż leży to w interesie naszych chorych.”</p> <p>„Inhibitory aromatazy znajdują zastosowanie w leczeniu chorych na raka piersi we wszystkich fazach tej choroby. W porównaniu do tamoksyfenu wykazują się większą skutecznością. Ich zaletą jest brak krzyżowej oporności z tamoksyfenem. Dzięki klinicznej aktywności i dobrej tolerancji mogą być podawane bezpiecznie przez wiele lat. Umożliwiło to ich szerokie zastosowanie w leczeniu uzupełniającym”.</p>

## 6. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

### 6.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych (data ostatniego wyszukiwania 10.10.2013rr., użyte słowa kluczowe: *anastrozole, aromatase inhibitors, anastrozole, breast cancer, breast neoplasms, guideline, recommendation, health planning guidelines*) zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 9 dokumentów odnoszących się do leczenia zaawansowanego raka piersi.

W odnalezionych wytycznych wskazane jest stosowanie inhibitorów aromatazy w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów hormonów u kobiet po menopauzie. W przypadku kobiet w wieku przedmenopauzalnym część wytycznych zaleca zastosowanie inhibitorów aromatazy do ablacji jajników, część zaleca zastosowanie tamoksyfenu.

**Tabela 6 Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia anastrozolem (inhibitor aromatazy) stosowanych w przedmiotowych wskazaniach**

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCCN 2013	<p>Wytyczne uwzględniają w ogólnoustrojowej terapii przerzutowego, inwazyjnego raka piersi u osób po menopauzie następujące użycie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niesteroidowych inhibitorów aromatazy (anastrozol, letrozol)</li> <li>- steroidowe inaktywatory aromatazy (eksemestan)</li> <li>- fulwestrant</li> <li>- octan megestrolu</li> <li>- etinyloestradiol</li> <li>- tamoksyfen/toremifen</li> <li>- fluoksymeteron</li> </ul> <p>Kobiety przed menopauzą powinny przejść zabieg ablacji jajników po czym dalsze etapy leczenia są przeprowadzane według schematu leczenia dla pacjentek po menopauzie</p> <p><b>Anastrozol</b> może być stosowany <b>jako lek I linii</b> u chorych na raka piersi z przerzutami wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych w <b>wieku pomenopauzalnym</b> lub kobiet po przeprowadzeniu ablacji jajnika.</p>
USA	ASCO 2010	<p><b>Inhibitory aromatazy</b> są polecane w leczeniu <b>uzupełniającym</b> raka wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>jako I linia leczenia</b></li> <li>- leczenie sekwencyjne <b>tamoksyfenu i inhibitorów aromatazy – zamiennie stosowane</b></li> <li>- po 5 letnim stosowaniu tamoksyfenu</li> </ul> <p>Różnica w działaniach niepożądanych pomiędzy inhibitorami aromatazy a tamoksyfenem powoduje że mogą wpływać na wybór leczenia w zależności od przypadku</p>
Europa	ESMO 2012	<p>Leczenie pacjentek z rakiem piersi z przerzutami (wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych, niezależnie od ekspresji HER2) uzależnione jest od wieku pacjentki.</p> <p>Pacjentki przed menopauzą poddawane są leczeniu za pomocą tamoksyfenu (jeśli lek ten nie był wcześniej stosowany lub gdy leczenie przerwano ponad 12 miesięcy wcześniej) z równoczesną ablacją jajników. W przypadku uprzedniego stosowania tamoksyfenu można zastosować inhibitory aromatazy (Cardoso 2012, 2011)</p> <p>Pacjentki <b>po menopauzie</b> z przerzutowym rakiem piersi poddawane są leczeniu za pomocą <b>inhibitorów trzeciej generacji – anastrozol, letrozol, eksemestan</b>. W przypadku kolejnych linii leczenia hormonalnego można podać tamoksyfen (jeśli wcześniej nie stosowano), steroidowe i niesteroidowe inhibitory aromatazy, fulwestrant, progestageny, androgeny.</p> <p>W przypadku progresji choroby, w trakcie lub po zastosowaniu inhibitorów aromatazy pacjentki mogą odnieść korzyść z dodatkowego leczenia ewerolimusem, tamoksyfenem, steroidowym inhibitorem aromatazy (Cardoso 2012)</p>
Wielka Brytania	UK Guidance Document Coleman 2011	<p>U kobiet przed menopauzą z zaawansowanym rakiem piersi, ablacja jajników z równoczesną terapią tamoksyfenem i/lub inhibitorem aromatazy jest zalecana.</p> <p><b>Leczenie inhibitorami aromatazy jest zalecane jako leczenie I linii u kobiet po menopauzie.</b> Osoby z przerwą w leczeniu inhibitorami aromatazy powyżej 12 miesięcy (leczenie uzupełniające) mogą być ponownie leczone inhibitorami aromatazy. Inhibitory aromatazy steroidowe mogą być rozważane w leczeniu po wcześniejszym stosowaniu inhibitorów aromatazy niesteroidowych.</p>

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Stosowanie <b>tamoksyfenu</b> jest rozważane <b>po nieudanym leczeniu inhibitorami aromatazy</b>.                      Fulwestrant należy rozważać po uprzednim zastosowaniu inhibitorów aromatazy i tamoksyfenu.                      Można zastosować anastrozol lub letrozol w terapii anty-HER2 u pacjentek bez ekspresji receptorów hormonalnych nie kwalifikujących się do chemioterapii z trastuzumab'em.</p>
<p><b>Kanada</b></p>	<p>Sask. Cancer Agency                      Breast Cancer                      Guidelines                      2012</p>	<p>W terapii raka piersi wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych leczenie hormonalne jest preferowanym typem leczenia. Dołączenie terapii antyHER2 do terapii hormonalnej u pacjentów z nadekspresją HER jest korzystne.                      Kobiety przed menopauzą – przeprowadzenie ablacji jajników za pomocą leczenia tamoksyfenem (gdy nie był on stosowany we wcześniejszym leczeniu lub gdy leczenie przerwano przed 12 miesiącami). W innym przypadku można przeprowadzić leczenie za pomocą inhibitora aromatazy.                      Kobiety <b>w wieku pomenopauzalnym – inhibitor aromatazy powinien być pierwszą linią leczenia</b> u pacjentek, jeśli wcześniej nie były stosowane inhibitory aromatazy w leczeniu wspomagającym lub gdy leczenie przerwano &gt;12 miesięcy. Wskazana jest suplementacja wapniem i witaminą D ze względu na zwiększoną <i>utratę masy kostnej</i>.</p>
<p><b>Europa</b></p>	<p>1st International                      consensus guidelines for                      advanced breast cancer                      (ABC 1)                      Cardoso 2012</p>	<p><b>Preferowana I linia leczenia</b> raka piersi wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych u kobiet <b>po menopauzie</b> to terapia z użyciem <b>inhibitorów aromatazy, w niektórych przypadkach ma zastosowanie tamoksifen</b>.</p>
<p><b>Niemcy</b></p>	<p>AGO 2013</p>	<p>Terapia <b>inhibitorami aromatazy</b> u kobiet <b>po menopauzie</b> z rakiem piersi bez ekspresji HER2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bez leczenia Tamoksyfenem – <b>I linia leczenia</b>;</li> <li>- po leczeniu tamoksyfenem – II linia leczenia;</li> <li>- <b>fulwestrant 250 mg + anastrozol – I linia leczenia</b></li> </ul> <p>II linia leczenia – inhibitor aromatazy, jeśli wcześniej był stosowany steroidowy to w II linii stosuje się niesteroidowy i odwrotnie</p>

Zdecydowana większość znalezionych rekomendacji przewiduje stosowanie inhibitorów aromatazy także w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka wykazującego ekspresję receptorów hormonów u kobiet w wieku po menopauzalnym.

Użytym komparatorem jest tamoksyfen, w znalezionych rekomendacjach znajduje się przewaga opinii przedkładających leczenie inhibitorami aromatazy na stosowanie tamoksyfenu ze względu na lepsze wyniki w przypadku czasu wolnego od progresji. Do inhibitorów aromatazy zaliczamy anastrozol, letrozol, eskemestan, przy czym preferowane są inhibitory niesteroidowe (anastrozol, letrozol).

## 6.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne: NICE i HAS (Francja)

Tabela 7 Rrekomendacje refundacyjne

Kraj region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	NICE 2009	Terapia inhibitorami aromatazy obejmuje: - kobiety w wieku pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych nie leczonych wcześniej terapia endokrynną – I linia leczenia - kobiety w wieku pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych leczonych wcześniej tamoksyfenem Anastrozol nie został wymieniony z nazwy, inhibitory aromatazy to: anastrozol, letrozol, eksemestan. NICE wskazuje na potrzebe dalszych badań skuteczności inhibitorów.
Francja	HAS 2005	Leczenie raka piersi u kobiet po menopauzie z ekspresją receptorów hormonalnych: - leczenie uzupełniające - zaawansowane stadium Anastrozol nie wykazuje większych korzyści w leczeniu w porównaniu z tamoksyfenem. Rada przejrzystości – inhibitory aromatazy w pierwszej linii wykazują wyższą skuteczność niż tamoksifen – w praktyce lek zarezerwowany jest do leczenia w drugiej linii.

Brak jest oficjalnych danych na temat zakresu i sposobu finansowania ze środków publicznych w poszczególnych krajach UE.

## 7. Finansowanie ze środków publicznych

### 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Szczegółowe dane przekazane przez NFZ (pismo znak NFZ/CF/2013/073/0289/W/25503/ALA z dnia 13.09.2013 r.) dotyczące liczby pacjentów oraz wydatków na leki stosowane we ICD 10: C.50 leczonych anastrozolem we rozpatrywanym wskazaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Środki przeznaczone na finansowanie anastrozolu w ramach chemioterapii niestandardowej

Rok	Kod rozpoznania wg ICD 10	Nazwa międzynarodowa	Liczba wniosków	Liczba peseli	Liczba wydanych zgód	Liczba peseli	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2012	C50	Anastrozolum	1	1	0	0	0,00

2013*	C50	Anastrozolum	0	0	0	0	0,00
-------	-----	--------------	---	---	---	---	------

Obecne kryteria refundacji preparatów z anastrozolem w terapii standardowej obejmują zaawansowany rak piersi w II rzucie hormonoterapii i wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii.

Wg opinii eksperta klinicznego, Prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego u chorych na zaawansowanego raka piersi po menopauzie z ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych i obecnością przeciwwskazań do stosowania tamoksifenu koszt stosowania poszczególnych inhibitorów aromatazy jest porównywalny.

## 8. Wskazanie dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej ocenianej terapii

### 8.1. Analiza kliniczna

#### 8.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Raport oparto o skrócony protokół przeprowadzania analizy klinicznej.

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase (4 października 2013 r.) i Cochrane Library (6 października 2013 r.). Zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne oraz jedno badanie porównujące leki stosowane w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi.



## 8.1.2. Wyniki analizy klinicznej – badania wtórne

**Tabela 4 Badania wtórne - analiza kliniczna**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><u>Gibson L przegląd Cochrane (2009)</u><sup>v</sup></p>	<p><b>Cel:</b> Porównanie AI do innych interwencji w leczeniu hormonalnym zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie</p> <p>Włączono 31 randomizowanych badań klinicznych z czego 6 dotyczyło anastrozolu</p> <p>Kryterium włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomizowane badania kliniczne u kobiet po menopauzie porównujące efekt jakiegokolwiek AI z inną terapią hormonalną, nie hormonalną, albo innym AI w leczeniu zaawansowanego (z przerzutami) raka piersi.</li> </ul> <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nierandomizowane badanie</li> <li>- kobiety przed menopauzą</li> <li>- nieanglojęzyczne</li> </ul>	<p><b>Populacja:</b></p> <p>kobiety spełniające kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po menopauzie</li> <li>- posiadające zaawansowanego (3 faza) albo uogólnionego(4 faza) raka piersi po diagnozie bądź po reemisji</li> <li>- nowotwór posiada receptory estrogenowe albo ich obecność nie została opisana.</li> </ul> <p><b>Interwencja:</b></p> <p>Inhibitor aromatazy</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p>OS - przeżycie całkowite</p> <p>PFS - czas bez progresji choroby po zakończonym</p>	<p><b>Zestawienie badań porównujących stosowanie AI w pierwszej linii leczenia do non-AI</b></p> <p>12 randomizowanych badań w których wzięło udział 3746 kobiet, które przyjmowały jedynie AI jako pierwszą linię leczenia w zaawansowanym raku piersi. We wszystkich badaniach <u>komparatorem był tamoksifen.</u></p> <p><u>Całkowite przeżycie</u></p> <p>Nie wykazano istotnych statycznie różnic pomiędzy efektem leczenia AI w porównaniu do tamoksifenu.</p> <p><u>Czas wolny od progresji</u></p> <p>I linia leczenia AI była istotnie statycznie lepsza w porównaniu do tamoksifenu, zmniejszyła ryzyko PFS o 0.78 (95% CI 0.71 to 0.86). Anastrozol (Bonnetterre 2001) i letrozol (Mourisden 2001) były istotnie statycznie różne od tamoksifenu, zmniejszyły ryzyko PFS o odpowiednio 18% i 30%.</p> <p><u>Odsetek kobiet z kliniczną korzyścią (grupa 3252 kobiet)</u></p> <p>Als wykazały wyższą skuteczność jako I linia leczenia (OR 0.69, 95% CI 0.51;0.92), jednakże heterogeniczność badań była znacząca (P=0,002).</p> <p><u>Odsetek kobiet u których osiągnięto zamierzony efekt kliniczny (grupa 3503 kobiet)</u></p> <p>Als okazało się lepsze niż tamoksifen jako lek I linii terapii (OR 0.77, 95% CI 0.59 to 1.00) jednakże wynik ten był na granicy istotności statystycznej. Miała miejsce znaczna heterogeniczność wśród badań (P=0,003). Eksemestan oraz letrozol były jedynymi Als, które były istotnie statystycznie lepsze od tamoksifenu, ale w obu przypadkach wynik wyciągnięto na podstawie jednego badania.</p> <p><b>Porównanie AI z innym AI</b></p> <p><u>Przeżycie całkowite</u></p> <p>Badanie Gershanovich 1998 oraz Goss 2007 były jedynymi badaniami gdzie wynik przedstawiono jako przeżycie całkowite. 70% wyników pochodziło z badania Goss 2007. Stosowanie letrozolu wiązało się z mniejszym OS, gdzie HR 0,91 (95% CI</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>- porównujące ten sam lek ale w innych dawkach.</p> <p><b>Przedstawienie wyników:</b> opis włączonych badań</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> brak danych</p>	<p>leczeniu</p> <p>ORR- objective response rate - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie</p> <p>toksyczność terapii</p> <p>ilość osób, które nie ukończyły badania</p> <p>czas do końca leczenia</p>	<p>0,82; 1,02), nie był to jednak wynik istotny statystycznie oraz miała miejsce znacząca heterogeniczność badań (P = 0.006).</p> <p><u>Czas wolny od progresji</u></p> <p>Dwa badania miały podaną wartość PFS, dla łącznie 1416 kobiet (Gershanovich 1998; Goss 2007). Stosowanie letrozolu wiązało się z niewielkim zmniejszeniem ryzyka w kwestii PFS w porównaniu do aminoglutethimidu, ale nie był to wynik istotny statystycznie oraz badania cechowała heterogeniczność (P=0,01).</p> <p><u>Odsetek kobiet u których zaobserwowano korzyść kliniczną (grupa 1747 kobiet)</u></p> <p>Stosowanie letrozolu wiązało się z istotną statystycznie znaczącą korzyścią kliniczną w porównaniu do pozostałych AI (OR 0,77, 95%CI 0,62; 0,95). Nie miała miejsca znacząca heterogeniczność pomiędzy badaniami (P = 0.63).</p> <p><u>Odsetek kobiet z obiektywną odpowiedzią (grupa 1747 kobiet)</u></p> <p>Letrozol był istotnie statystycznie inny od pozostałych AI (OR 0,62; 95% CI 0,50; 0,78). Wyniki wszystkich badań letrozolu były spójne (test na heterogeniczność wyniósł P=0,32). Anastrozol okazał się znacząco gorszy w porównaniu do innych AI (OR 1,59; 95% CI 1,07; 2,37).</p>
<p>Rob Riemsma (2010)<sup>vi</sup></p>	<p><b>Cel:</b> Porównanie trzech interwencji w I linii leczenia hormonozależnego zaawansowego albo uogólnionego raka piersi.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizacja z grupą kontrolną</li> <li>- oszacowana efektywność oraz bezpieczeństwo</li> <li>- dotyczą letrozolu albo anastrozolu bądź eksemestany</li> <li>- badania dotyczą I linii</li> </ul>	<p><b>Populacja:</b></p> <p>kobiety spełniające kryteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po menopauzie,</li> <li>- posiadające nowotwór z receptorami estrogenowymi oraz z obecnością bądź nie ErbB2 (HER2)</li> <li>- wcześniej nie leczone na zaawansowanego albo uogólnionego raka</li> </ul>	<p>Letrozol był znacząco lepszy od tamoksifenu w odniesieniu do czasu do progresji (TTP) (HR = 0.70 (95% CI: 0,60; 0,82)), współczynnika odpowiedzi obiektywnej (ORR = 0.65 (95% CI: 0,52; 0,82)), czasu bez objawów oraz działań niepożądanych skorelowanych o jakość (QTwist difference = 1.5; P\0.001).</p> <p>Eksemestan okazał się znacząco lepszy od tamoksifenu pod względem wartości współczynnika obiektywnej odpowiedzi (ORR = 0.68 (95% CI: 0.53, 0.89)).</p> <p>Anastrozol okazał się znacząco lepszy od tamoksifenu w odniesieniu do TTP w jednym badaniu (HR = 1.42 (95% CI: 1.15, NR)), ale nie w pozostałych (HR = 1.01 (95% CI: 0.87, NR)).</p> <p>Biorąc pod uwagę działania niepożądane przegląd systematyczny nie wykazał znaczących różnic pomiędzy letrozolem i tamoksifenem</p> <p>Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio AI zastosowano porównanie pośrednie, które wykazało że letrozol oraz eksemestan były lepsze w odniesieniu do ORR od anastrozolu. Nie było istotnych statystycznie różnic w wartościach pierwszorzędowych punktów końcowych (OS i PFS) pomiędzy poszczególnymi AI. Wyniki te bazują na badaniach pośrednich i założenia o homogenności, podobieństwach i spójności nie zostały spełnione.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>leczenia zaawansowanego albo uogólnionego raka piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjentki po menopauzie</li> <li>- nowotwór posiada receptory estrogenowe</li> <li>- nowotwór posiada albo nie ErbB2 (HER2)</li> <li>- pacjentki wcześniej nie leczone na zaawansowanego albo uogólnionego raka</li> </ul>	<p><b>Interwencja:</b></p> <p>Inhibitor aromatazy</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p>OS - przeżycie całkowite</p> <p>TTP- czas wolny od progresji</p> <p>PFS - czas bez progresji choroby po zakończonym leczeniu</p> <p>ORR- objective response rate - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie</p> <p>Q-TWiST – czas bez objawów oraz toksyczności skorelowany o jakością</p>	

## 8.2. *Badania pierwotne*

Odnaleziono jedno randomizowane badanie II fazy Antonio Llombart-Cussac (2012), było ono umiarkowanej jakości (3 pkt w skali JADAD), którego celem było porównanie skuteczności HTH eksemestanem z anastrozolem w I linii leczenia zaawansowanego hormonozależnego raka. Do badania włączono 103 pacjentów, 51 do grupy Exe oraz 52 do grupy Ana.

Skala ECOG – skala ta jest używana przez lekarzy oraz badaczy, pozwala dzięki określonym kryteriom, obserwować rozwój choroby oraz jej wpływ na funkcjonowanie pacjenta i dopasować odpowiedni schemat leczenia.
--

**Tabela 5 Randomizowane badanie II fazy Antonio Llombart-Cussac (2012)**

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
Antonio Llombart-Cussac (2012)	<p>Total n=103 Exe=51 Ana=52</p> <p>wiek Exe: 67,9 (45-94) Ana: 72,6 (46-85)</p> <p>Skala ECOG<sup>1</sup> Exe: 0-47,1% 1-29,4% 2-17,6% nieznana – 5,9%</p> <p>Ana: 0-40,4% 1-23,1% 2-21,2% nieznana – 15,3%</p> <p>Stadium raka: IIIB Exe: 9 (17,6%) Ana: 6 (11,5%) IV</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety po menopauzie z zaawansowanym bądź uogólnionym rakiem piersi</li> <li>• Nowotwór posiada receptory estrogenowe (ER) albo progesterowe (PgR)</li> <li>• Kobiety z odpowiednią rezerwą szpiku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie tamoksyfenem w terapii adiuwantowej wcześniej niż 24 miesiące przed reemisją</li> <li>• chemioterapia neoadiuwantowa bądź adiuwantowa wcześniej niż 12 miesięcy przed zdiagnozowaną reemisją</li> <li>• HTH w zdiagnozowanym uogólnionym raku piersi</li> <li>• Przyjmowanie AI w leczeniu uzupełniającym</li> <li>• Nagłe zaostrzenie się choroby albo przerzuty do ośrodkowego</li> </ul>	Exe eksemestan 25 mg doustnie jeden raz dziennie	Ana anastrozol 1 mg doustnie jeden raz dziennie	randomizowane open-label cross-over 2 faza	<p>pierwszorządowe</p> <p>ORR – objective response rate – współczynnik obiektywnej odpowiedzi</p> <p>drugorzędowe</p> <p>TTP- <i>time to progression</i> - czas do progresji</p> <p>OS – <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite</p> <p>CBR – clinical benefit rate – współczynnik korzyści klinicznej</p> <p>toksyczność</p>

	Exe: 42 (82,4%) Ana: 46 (88.5%)		układu nerwowego <ul style="list-style-type: none"><li>• Nieprawidłowo działające nerki albo wątroba</li><li>• Przyjmowanie badanych leków wcześniej niż na 4 tygodnie po włączeniu do badania</li></ul>				
--	------------------------------------	--	---	--	--	--	--

Całkowita odpowiedź oraz korzyść kliniczna w I linii leczenia AI

Punkty końcowe	Antonio Llombart-Cussac (2012)	
	Eksemestan n=47	Anastrozol n=50
CR	3 (6,4%)	7 (14%)
PR	14 (29,8%)	16 (32%)
ORR	17 (36,2% (95% CI: 18,5-45,9))	23 (46% (95% CI: 32,2-52,8))
SD	9 (19,1%)	11 (22%)
CB	28 (59,6%)	34 (68%)
PD	21 (44,7%)	16 (32%)

Czas do progresji po I linii leczenia AI

Punkty końcowe	Antonio Llombart-Cussac (2012)	
	Eksemestan n=49	Anastrozol n=51
TTP	6,06 (95% CI: 2,52; 9,65)	12,7 (95% CI: 7,34; 16,79)

W trakcie badania zmarło 57 pacjentów. Dla anastrozolu średnia wartość przeżycia całkowitego wynosiła 48,3 miesiące (95% CI: 18,3 – 78,3 miesiąca), dla eksemestanu 19,9 miesiące (95% CI: 15,32-24,46 miesiące). W analizie porównawczej HR wyniósł 1.33 (95% CI: 0,78-2,25; P=0,296). Wartości ORR, CBR, TTP były niższe w przypadku grupy leczonej eksemestaniem, jednakże różnice nie były istotne statystycznie (HR= 1,13; (95% CI: 0,75-1,72; P=0,558).

### 8.3. Bezpieczeństwo

Wnioski z przeglądu systematycznego Gibson L, (2009)

Toksyczność leku została opisana w dwudziestu siedmiu badaniach i nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy poszczególnymi inhibitorami aromatazy oraz tamoksyfenem.

Uderzenia gorąca

Uderzenia gorąca spośród działań niepożądanych był najczęściej spotykane. Odnotowane to zdarzenie w 20 badaniach u 8306 kobiet. Stosowanie Als niosło za sobą zbliżone ryzyko wystąpienia uderzeń gorąco co stosowanie tamoksifenu i fulvestrantu.

Nudności

Nudności zareportowano w 18 badaniach u 7895 kobiet. Nie wykazano istotnie statystycznie różnicy pomiędzy Als oraz tamoksyfenem (P = 0.32) oraz fulvestrantem (P = 0.96).

## Wymioty

Wymiotach zaraportowano w 8 badaniach u 4404 kobiet. AI były statystycznie istotnie gorsze w porównaniu do MA (OR 2.03, 95% CI 1.42 to 2.90). Porównanie AIs do tamoksifenu bądź fulvestrantu nie wykazało różnic istotnych statystycznie.

## Biegunka

Biegunkę zaraportowano w 10 badaniach u 5200 kobiet. Stosowanie AIs było powiązane ze statystycznie istotnie większą szansą wystąpienia biegunki zarówno w porównaniu do tamoksifenu (OR 1.64, 95% CI 1.06 to 2.55) jak i MA (OR 1.48, 95% CI 1.02 to 2.13), ale nie w stosunku do fulvestrantu (P = 0.36).

## Wysypka

W 15 badaniach zawarto informację o wystąpieniu wysypki łącznie u 4598 kobiet. Stosowanie AIs było związane ze statystycznie istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia wysypki w porównaniu do tamoksifenu (OR 33.61, 95% CI 4.71 to 239.97) oraz MPA (OR 36.80, 95% CI 3.35 to 404.73), ale nie w porównaniu do MA oraz fulwastrantu.

## Krwawienie z pochwy

Działanie to zaobserwowane w 7 badaniach u 2750 kobiet. W porównaniu do MA, był istotny statystycznie zysk 78% dla leczenia AI (OR 0.22, 95% CI 0.10 to 0.45). W jednym z większych badań (Bonneterre 2001) w którym porównywano AI z tamoksifenem nie wykazano istotnie statystycznie różnic (P=0.15).

## Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zaraportowano w 6 badaniach u 2937 kobiet. AI posiada statystycznie istotną przewagę jedynie nad tamoksifenem (OR 0.48, 95% CI 0.27 to 0.85).

## Bóle stawów

W sześciu badaniach u 2470 kobiet zaobserwowano bóle stawów. W dwóch badaniach w porównaniu do tamoksifenu (1031 kobiet) oraz w czterech badaniach w porównaniu do MA (1439 kobiet). Jednakże nie wykazano istotnie statystycznie różnic pomiędzy zarówno tamoksifenem oraz MA, a AI.

## Wnioski z przeglądu systematycznego Rob Riemsma (2010)

Nie zauważono znaczących różnic pomiędzy tamoksifenem, letrozolem i anastrozolem. Stosowanie tamoksifenu wiązało się ze z większą ilością poważniejszych działań niepożądanych od eksemestanu. Eksemestan w porównaniu do tamoksifenu znacznie częściej wywoływał osłabienie.

**Tabela 6 Działania niepożądane - przegląd systematyczny Rob Riemsma (2010)**

Działania niepożądane	Bonneterre Anastrozol vs Tamoksifen	Nabholtz Anastrozol vs. Tamoksifen	Paridaens Eksemestan vs Tamoksifen	PO25 Letrozol vs Tamoksifen
śmierć związana z AE	3,21 (0,34; 30,58)	1,13 (0,38; 3,31)		
wszystkie AE	1,04 (1,00; 1,09)	0,93 (0,85; 1,02)		1,05 (0,80; 1,37)



poważne AE	0,94 (0,64; 1,38)	0,86 (0,61; 1,22)	0,61 (0,38; 0,97) <sup>2</sup> 1,58 (0,87, 2,87) <sup>3</sup>	
osłabienie			2,33 (1,07; 5,11)	1,07 (0,75; 1,54)
bóle kości			0,92 (0,60; 1,41)	1,05 (0,77; 1,45)
zatwardzenie			0,65 (0,33; 1,29)	0,93 (0,61; 1,43)
omdlenia			1,01 (0,66; 1,55)	0,98 (0,67; 1,45)
uderzenia gorąca	1,39 (1,03; 1,89)	1,04 (0,76; 1,42)	0,88 (0,58; 1,35)	1,17 (0,83; 1,64)
mdłości	0,90 (0,66; 1,22)	0,93 (0,63; 1,39)	0,84 (0,50; 1,43)	1,02 (0,72; 1,44)

### Wnioski z badania randomizowanego Antonio Llombart-Cussac (2012)

Eksemestan i anastrozol były dobrze tolerowane. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 35% pacjentek i były równo rozłożone w obu grupach.

**Tabela 7 Wnioski z badania Antonio Llombart - Cussac (2012)**

działanie niepożądane	wszyscy pacjenci	Eksemestan n=51	Anastrozol n=52
nadciśnienie	4 (3,9)	4 (7,8)	-
osłabienie	4 (3,9)	2 (3,9)	2 (3,8)
zatwardzenie	4 (3,9)	3 (5,9)	1 (1,9)
infekcje bez neutropenii	4 (3,9)	3 (5,9)	1 (1,9)
neurologiczne	4 (3,9)	2 (3,9)	2 (3,8)
bóle kości	6 (5,8)	2 (3,9)	4 (7,7)
duszność	8 (7,8)	4 (7,8)	4 (7,7)

Bezpieczeństwo anastrozolu na podstawie CHPL<sup>vii</sup>

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane z podaną poniżej częstością występowania:

bardzo często (  $\geq 1/10$ ),

często (  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),

niezbyt często (  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ),

rzadko (  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ),

bardzo rzadko (  $\geq 1/10\ 000$ ),

nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<sup>2</sup> 3 i 4 stopnia niehematologiczne działania niepożądane dotyczące

<sup>3</sup> 3 i 4 stopnia działania niepożądane (hematologiczne albo chemiczne)

**Tabela 8 Bezpieczeństwo anastrozolu - CHPL**

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość znana	nie
zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.	Senność, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym. Zespół cieśni kanału nadgarstka.				
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.	Biegunka, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym. Wymioty, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.	Wypadanie włosów (łysienie), zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym. Reakcje uczuleniowe.	Pokrzywka.	Rumień wielopostaciowy Reakcje rzekomoanafilaktyczne.	Zespół Stevens-Johnsona. Obrzęk naczynioruchowy.	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból/sztywność stawów, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym. Zapalenie stawów.	Ból kości.	Palec zatraskujący.			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym. Hipercholesterolemia, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.				

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość znana	nie
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie twarzy, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.					
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.					
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej	Zwiększenie gamma GT i bilirubiny. Zapalenie wątroby.			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Suchość pochwy, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym. Krwawienie z pochwy, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.				

#### 8.4. Opracowanie eksperta klinicznego

Wg [REDACTED] „(...) hormonoterapia może być stosowana we wszystkich stopniach zaawansowania nowotworu, zarówno w leczeniu uzupełniającym, w leczeniu przedoperacyjnym (neoadiuwantowym) i w leczeniu choroby uogólnionej. Hormonoterapia u chorych na raka piersi ma celu zmniejszenie biologicznego oddziaływania estrogenów na komórki raka. Efekt ten można uzyskać albo przez zmniejszenie wytwarzania estrogenów lub przez ograniczenie ich działania na hormonozależne komórki raka(...).

<sup>4</sup> Pełny tekst opinii został dołączony do materiałów (zał. 16)

We wczesnej fazie badań klinicznych porównano skuteczność i toksyczność inhibitorów aromatazy u chorych na uogólnionego raka piersi uprzednio leczonych tamoksyfenem z octanem megestrolu. Badano zatem aktywność tych leków w terapii drugiego rzutu. Większe korzyści kliniczne w tych badaniach odnieśli chorzy leczeni anastrozolem, letrozolem lub eksemestanem. Tolerancja inhibitorów aromatazy była lepsza niż tolerancja octanu megestrolu. W kolejnych badaniach porównano aktywność inhibitorów aromatazy do tamoksyfenu w leczeniu pierwszego rzutu (czyli u chorych uprzednio nie leczonych z hormonalnie z powodu uogólnionego raka piersi). W badaniach tych inhibitory aromatazy wykazały się większą aktywnością (...).

U chorych na uogólnionego raka piersi po menopauzie z dodatnimi receptorami estrogenowymi i/lub progestagenowymi u których progresja wystąpiła w trakcie lub w ciągu roku od zakończenia leczenia tamoksyfenem inhibitory aromatazy są hormonalnym lekiem z wyboru. Chore nigdy nie otrzymujące tamoksyfenu, lub te u których nawrót nastąpił po dłuższym niż rok czasie od zakończenia terapii tym lekiem również mogą być leczone inhibitorami aromatazy. Wskazania do leczenia hormonalnego mają szczególnie chore bezobjawowe z przerzutami do układu kostnego i tkanek miękkich(...).

Kolejnym niezwykle ważnym wskazaniem dla inhibitorów aromatazy jest leczenie uzupełniające. Aktywność leków z tej grupy oceniono w wielu badaniach klinicznych. W badaniach tych dokonano porównania każdego z nich do tamoksyfenu. Przeprowadzono również badania oceniające leczenie sekwencyjne. W badaniach sekwencyjnych porównywano tamoksyfen do leczenia polegającego na podawaniu przez identyczny czas tamoksyfenu, a następnie inhibitora aromatazy lub inhibitora aromatazy a następnie tamoksyfenu. Przeprowadzono również badania oceniające różny czas leczenia hormonalnego (...).

Leczenie inhibitorami aromatazy w porównaniu do leczenia tamoksyfenem zarówno jeżeli prowadzone jest w monoterapii jak i w leczeniu sekwencyjnym prowadzi do wydłużenia mediany czasu do progresji. Leczenie inhibitorami aromatazy powoduje umiarkowany około 3-5% spadek ryzyka nawrotu. U chorych leczonych inhibitorami aromatazy zmniejszeniu ulega ryzyko wystąpienia przerzutów odległych i wznów miejscowych, rzadziej występuje również rak drugiej piersi. W większości badań nie obserwowano statystycznie znamiennych różnic w czasie przeżycia całkowitego (...)"

Inhibitory aromatazy znajdują zastosowanie w leczeniu chorych na raka piersi we wszystkich fazach tej choroby. W porównaniu do tamoksyfenu wykazują się większą skutecznością. Ich zaletą jest brak krzyżowej oporności z tamoksyfenem. Dzięki klinicznej aktywności i dobrej tolerancji mogą być podawane bezpiecznie przez wiele lat. Umożliwiło to ich szerokie zastosowanie w leczeniu uzupełniającym (...)"

## 9. Podsumowanie

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.08.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem (kod ICD – 10: C.50) .

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

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

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 28.08.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13.

### **Problem zdrowotny**

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. W latach 1999-2008 standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 8,3/100 000. Rak piersi jest w Polsce przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe. Od początku lat 60, XX wieku obserwuje się rosnącą umieralność na ten nowotwór w Polsce.

Etiologia znacznej większości przypadków raka piersi jest nieznaną. Do najważniejszych czynników ryzyka zaliczamy: starszy wiek, pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu, długotrwała hormonalna terapia zastępcza (HTZ), ekspozycja na promieniowanie jonizujące, występowanie w rodzinie przypadków raka piersi, nosicielstwo mutacji niektórych genów.

Zastosowanie w leczeniu chorych na raka piersi we wszystkich fazach tej choroby znajdują Inhibitory aromatazy.

Hormonoterapia może być stosowana we wszystkich stopniach zaawansowania nowotworu, zarówno w leczeniu uzupełniającym, w leczeniu przedoperacyjnym (neoadiuwantowym) i w leczeniu choroby uogólnionej. Hormonoterapia u chorych na raka piersi ma celu zmniejszenie biologicznego oddziaływania estrogenów na komórki raka. Efekt ten można uzyskać albo przez zmniejszenie wytwarzania estrogenów lub przez ograniczenie ich działania na hormonozależne komórki raka.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Alternatywą interwencją w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi przy przeciwwskazaniach do tamoksifenu są inne niesteroidowe inhibitory aromatazy (eksemestan, letrozol).

### **Efektywność kliniczna**

Odnaleziono dwa przeglądy systematyczne oraz jedno randomizowane badanie z grupą kontrolną.

W przeglądzie Gibson 2009 wykazano, że anastrozol zmniejsza ryzyko PFS o 18% w porównaniu do tamoksyfenu, a zarówno w przypadku odsetka pacjentów z korzyścią kliniczną leczenia (OR 0.69, 95% CI 0.51;0.92), oraz z obiektywną odpowiedzią (OR 0.77, 95% CI 0.59 to 1.00) leczenie inhibitorami aromatazy w I linii leczenia było istotnie statystycznie lepsze od tamoksifenu. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy inhibitorami aromatazy, a tamoksyfemem w przypadku całkowitego przeżycia. Stosowanie letrozolu wiązało się z istotną statystycznie korzyścią kliniczną w porównaniu do pozostałych inhibitorów aromatazy (OR 0,77, 95%CI 0,62; 0,95). Biorąc pod uwagę odsetek kobiet u których zaobserwowaną obiektywną odpowiedź letrozol był istotnie statystycznie lepszy od pozostałych inhibitorów aromatazy (OR 0,62; 95% CI 0,50; 0,78), a anastrozol okazał się gorszy (OR 1,59; 95% CI: 1,07; 2,37).

W jednym z badań przeglądu systematycznego Riemsma 2010 anastrozol okazał się znacząco lepszy od tamoksyfenu w odniesieniu do czasu do progresji (HR = 1.42 (95% CI: 1.15, NR)). Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio AI zastosowano porównanie pośrednie, które wykazało że letrozol oraz eksemestan były lepsze w odniesieniu do ORR od anastrozolu. Nie było istotnych statystycznie różnic w wartościach pierwszorzędkowych punktów końcowych (OS i PFS) pomiędzy poszczególnymi AI.

Badanie Llombart-Cussac 2012 wykazało różnicę na korzyść anastrozolu odnośnie przeżycia całkowitego w porównaniu do eksemestanu, jednakże różnica ta nie jest istotna statystycznie. Wartości ORR, CBR, TTP były niższe w przypadku grupy leczonej eksemestaniem, jednakże różnice nie były istotne statystycznie (HR, 1,13; (95% CI: 0,75-1,72; P=0,558).

Dodatkowo, ekspert kliniczny wskazuje, iż inhibitory aromatazy znajdują zastosowanie w leczeniu chorych na raka piersi we wszystkich fazach tej choroby. W porównaniu do tamoksyfenu wykazują się większą skutecznością. Ich zaletą jest brak krzyżowej oporności z tamoksyfenem. Dzięki klinicznej aktywności i dobrej tolerancji mogą być podawane bezpiecznie przez wiele lat. Umożliwiło to ich szerokie zastosowanie w leczeniu uzupełniającym.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Przegląd Gibson 2009 wykazał że AI częściej wywołuje biegunkę oraz wymioty w porównaniu do tamoksyfenu, rzadziej natomiast jest powodem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W pozostałych przypadkach nie wykazano statystycznie istotnie różnic w działaniach niepożądanych.

Przegląd Riemsma 2010 nie wykazał znaczących różnic pomiędzy bezpieczeństwem w stosowaniu inhibitorów aromatazy oraz tamoksyfenu. Jedynie stosowanie tamoksyfenu wiązało się ze z większą ilością poważniejszych działań niepożądanych od eksemestanu, a eksemestan w porównaniu do tamoksyfenu znacznie częściej wywoływał osłabienie.

W badaniu Llombart-Cussac 2012 eksemestan i anastrozol były dobrze tolerowane. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 35% pacjentek i były równo rozłożone w obu grupach.

### **Rekomendacje kliniczne i refundacyjne**

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych i 2 refundacyjne dokumentów odnoszących się do leczenia zaawansowanego raka piersi. W odnalezionych wytycznych wskazane jest stosowanie inhibitorów aromatazy w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów hormonów u kobiet po menopauzie. W przypadku kobiet w wieku przedmenopauzalnym część wytycznych zaleca zastosowanie inhibitorów aromatazy do ablacji jajników, część natomiast zaleca zastosowanie tamoksyfenu.

Użytym komparatorem jest tamoksyfen, w znalezionych rekomendacjach znajduje się przewaga opinii przedkładających leczenie inhibitorami aromatazy nad stosowanie tamoksyfenu ze względu na lepsze wyniki w przypadku czasu wolnego od progresji. Do inhibitorów aromatazy zaliczamy anastrozol, letrozol, eskemestan, przy czym preferowane są inhibitory niesteroidowe (anastrozol, letrozol).

### **Status i warunki finansowania w Polsce**

Produkt anastrozol jest objęty refundacją 100% w przypadku hormonoterapii :I linii leczenia wczesnego raka piersi, II linia leczenia zaawansowanego raka piersi.

Otrzymane dane z NFZ wskazują że w latach 2012 i I kwartale 2013 nie udzielono żadnego leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej.

---

Wg opinii eksperta klinicznego u chorych na zaawansowanego raka piersi po menopauzie z ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych i obecnością przeciwwskazań do stosowania tamoksifenu koszt stosowania poszczególnych inhibitorów aromatazy jest porównywalny.

Opinie ekspertów klinicznych wskazują na zasadność finansowania przedmiotowego świadczenia ze środków publicznych.

## 10. Piśmiennictwo

---

- 1<sup>i</sup> NICE Clinical guideline 81, Developed by the National Collaborating Centre for Cancer, “Advanced breast cancer: diagnosis and treatment” 2009
- 2<sup>ii</sup> Riemsma R, Forbes C. A., Kessels A., Lycopoulos K., Amonkar M. M., Rea D. W., Kleijnen J. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* (2010) 123:9–24
- 3<sup>iii</sup> PTOK, Rak piersi „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r.”
- 4<sup>iv</sup> CHPL Arimidex
- 5<sup>v</sup> Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 4
- 6 Rekomendacja HAS 2005
- 7 CHPL Anastrozol Medac
- 8 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) version 3.2013, National Comprehensive Cancer Network
- 9 Coleman R.E., Bertelli G., Beaumont T., Kunkler I., Miles D., Simmonds P.D., A.L. Jones., Smith I.E. “UK Guidance Document: Treatment of Metastatic Breast Cancer” *Cancer, Clinical Oncology* (2011), doi:10.1016/j.clon.2011.10.004
- 10 Burstein HJ et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 Aug 10; 28:3784
- 11 Breast Cancer Treatment Guidelines (Approved at Provincial Breast Cancer Guideline Meeting from March 8 - 10, 2012) Sask. Cancer Agency Breast Cancer Guidelines approved March 2012, *Meeting organizer: Dr. Asim Amjad, Compiler of Guideline: Dr. Haji Chalchal*
- 12 Cardoso F., Fallowfield L., Costa A., Castiglione M., Senkus E. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group “Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi25–vi30, 2011, doi:10.1093/annonc/mdr372
- 13 Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L., Kyriakides S., Senkus E, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group “Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii11–vii19, 2012, doi:10.1093/annonc/mds232
- 14 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V., Quidelines Breast Version 2013,1 [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)
- 15 Cardoso F, et al., 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1), *The Breast* (2012), doi:10.1016/j.breast.2012.03.003
- 16 [REDACTED]
- 17 Opinia: prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski, konsultant krajowy w dziedzinie onkologii

## Spis tabel

Tabela 1 Zalecenia przy przeciwwskazaniu do tamoksyfenu.....	9
Tabela 2 Leki refundowane w ramach chemioterapii, wyciąg z obwieszczenia MZ, podano jedynie wskazania łączące się merytorycznie ze zleceniem (rozporządzenie z dnia 1.09.2013r.....	10
Tabela 3. Środki przeznaczone na finansowanie anastrozolu w ramach chemioterapii niestandardowej.....	25
Tabela 4 Badania wtórne - analiza kliniczna.....	27
Tabela 5 Randomizowane badanie II fazy Antonio Llombart-Cussac (2012).....	32
Tabela 6 Działania niepożądane - przegląd systematyczny Rob Riemsma (2010).....	36
Tabela 7 Wnioski z badania Antonio Llombart - Cussac (2012).....	36
Tabela 8 Bezpieczeństwo anastrozolu - CHPL.....	37