



Rekomendacja nr 2/2014

z dnia 7 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne dalsze finansowanie letrozolu w wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 (nowotwór trzonu macicy, nieokreślone).

Wyniki przeglądu *Altman 2012* sugerują skuteczność letrozolu w leczeniu podścieliskowego mięsaka endometrium, przy niskiej częstotliwości występowania działań niepożądanych. Wytyczne i rekomendacje zagranicznych organizacji klinicznych (Alberta Health Services, European Society for Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Network) potwierdzają skuteczność leku, wymieniając letrozol jako jedną z opcji w leczeniu zawężonej grupy złośliwych nowotworów macicy.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, obejmującego podanie letrozolu we wskazaniach określonych kodem ICD-10 C54.9, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest zaliczany do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem około 65%). Częstość zachorowań w Polsce wzrasta — w ostatnich latach rejestruje się około 4800 nowych zachorowań rocznie na tego



raka (standaryzowany współczynnik zachorowalności — ok. 14,5/100 000). Każdego roku w Polsce na raka trzonu macicy umiera około 950 chorych (standaryzowany współczynnik zgonów — ok. 2,5/100 000). Większość zachorowań występuje u kobiet po menopauzie (75%).

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

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

Opis wnioskowanego świadczenia

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

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

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

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

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

Zarejestrowane wskazania dla letrozolu w zależności od leku obejmują:

- Leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie we wczesnym stadium inwazyjnego raka piersi z receptorami dla hormonów.

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

Alternatywna technologia medyczna

Według zaleceń Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2011 roku u pacjentek z nowotworem trzonu macicy w zakresie hormonoterapii (HTH – z ang. *hormonotherapy*) podaje się najczęściej octan medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg) i megestrol (dobowa dawka 160 mg). Stosowanie wyższych dawek octanu medroksyprogesteronu nie ma uzasadnienia. Alternatywnym postępowaniem jest podawanie tamoksyfenu (dobowa dawka 40 mg) w skojarzeniu z octanem medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg).

W opinii eksperta klinicznego świadczeniami alternatywnymi do letrozolu we wskazaniu nowotwór trzonu macicy są: octan megestrolu i goserelina.

Skuteczność kliniczna

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

Autorzy przeglądu wśród pacjentów Tom Baker Cancer Centre w Calgary (Kanada) odnaleźli 4 przypadki leczenia podścieliskowego mięsaka endometrium (ESS) przy zastosowaniu inhibitorów aromatazy (AI – ang. *aromatase inhibitors*) w latach 2000-2010. Średni czas stosowania AI wynosił 29,2 miesiące. Średnia wartość przeżycia całkowitego wyniosła 69,9 miesięcy. Wszystkie pacjentki na początku przeszły histerektomię brzuszną, a następnie pierwszą linią HTH był octan megestrolu, który został zamieniony na anastrozol ze względu na działania niepożądane (uderzenia gorąca, przybieranie na wadze, opuchliznę).

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

- u jednej (7%) pacjentki odnotowano odpowiedź całkowitą (CR – ang. *complete response*)

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

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

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

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

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

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

Bezpieczeństwo stosowania

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

W charakterystykach produktów leczniczych zawierających letrozol jako najczęściej występujące działania niepożądane wymieniono: brak łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy, depresja, bóle głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, niestrawność, zaparcie, biegunka, łysienie, zwiększona potliwość, wysypka (w tym: wysypka rumieniowa i wysypka plamisto-grudkowa, przypominająca zmiany łuszczycowe, pęcherzykowa), bóle kostno-mięśniowe (w tym: bóle mięśni, kości i stawów), uderzenia gorąca, uczucie zmęczenia w tym astenia, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe, zwiększenie masy ciała.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wszystkie leki będące na liście leków refundowanych i zawierające letrozol są objęte 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie), a urzędowa cena zbytu waha się pomiędzy 54 zł, a 243 zł (średnio 78,03 zł).

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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

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

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

- pooperacyjnej hormonoterapii u pacjentów z ESS II-IV stopnia w skali FIGO (zazwyczaj octan megestrolu lub medroksyprogesteron)
- hormonoterapii w leczeniu nawrotów oraz nieoperacyjnych ESS

Zgodnie z konsensusem ekspertów NCCN, dane niskiej jakości wskazują na możliwość zastosowania hormonoterapii w leczeniu podścieliskowego mięsaka endometrium I stopnia (zalecany jest tamoksyfen, analogi GnRH lub AI).

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

W opinii eksperta klinicznego finansowanie letrozolu może być rozważane jedynie w przypadku podścieliskowego mięsaka macicy o dobrym zróżnicowaniu histologicznym z ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych. Letrozolu nie porównano bezpośrednio z innymi metodami leczenia hormonalnego (np. analogi gonadoliberyny lub progestageny) i finansowanie przedmiotowej technologii ma niewielkie uzasadnienie.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 2.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 3/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-BP-431-16/2013 Letrozol w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 (nowotwory złośliwe trzonu macicy, nieokreślone). Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej