



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
AFINITOR (ewerolimus) 5 mg, 10 mg
(tabletki)

we wskazaniu:

stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD-10 C50)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.8.2016

Data ukończenia: maj 2016

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. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

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. z 2014, poz.782 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 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych 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 wiążąca 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

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	39
4.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.5. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39

4.3.	Komentarz Agencji	41
	Bezpieczeństwo	42
5.	Ocena analizy ekonomicznej	43
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	55
5.4.	Komentarz Agencji	55
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	63
6.4.	Komentarz Agencji	64
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	70
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	71
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	71
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	71
12.	Kluczowe informacje i wnioski	72
13.	Źródła	77
14.	Załączniki	79

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.02.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.375.2015.9.KKU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Afinitor® (ewerolimus)

- 5 mg, 30 tabl. , kod EAN 5909990711567
- 10 mg, 30 tabl. , kod EAN 5909990711598

- Wnioskowane wskazanie:

stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD-10 C50)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 5 mg
 - 10 mg
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.02.2016 PLR.4600.375.2015.9.KKU (data wpływu do AOTMiT 11.02.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.03.2016, znak OT.4351.8.2016.ET.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.05.2016 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2459.5.2015.DD z dnia 04.05.2016.

Na wniosek strony - Novartis Poland Sp. z o.o., dnia 11.04.2016 r. Ministerstwo Zdrowia pismem znak PLR.4600.2459.3.2015.DD wydało postanowienie o zawieszeniu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalanie urzędowej ceny zbytu leku Afinitor. Dnia 04.05.2016 r., w odpowiedzi na złożone dodatkowe wyjaśnienia oraz wniosek strony, Ministerstwo Zdrowia pismem znak PLR.4600.2459.4.2015.DD wydało postanowienie o wznowieniu zawieszonych postępowania.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna dla leku Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej (ICD-10 C50)”, ██████████, Warszawa, 18 czerwca 2015.
- Analiza ekonomiczna dla leku Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej (ICD-10 C50)”, ██████████, Warszawa, 6 kwietnia 2016 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej (ICD-10 C50)”, ██████████, Warszawa, 6 kwietnia 2016 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej (ICD-10 C50)”, ██████████, Warszawa, 7 kwietnia 2016 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych pismem z dnia 04.05.2016 znak PLR.4600.2459.5.2015.DD) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Afinitor® (ewerolimus): 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 i 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598
Kod ATC	L01XE10 - (leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych)
Substancja czynna	Ewerolimus
Wnioskowane wskazanie	Stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD-10 C50)”
Dawkowanie	Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
Droga podania	Afinitor powinien być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez. Afinitor w postaci tabletek należy połykać w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu 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. Uważa się, że substrat S6K1 fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych in vitro i in vivo.

Źródło: ChPL Afinitor

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 sierpnia 2009
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji 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, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym i w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe.

Źródło: ChPL Afinito

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Afinitor był przedmiotem oceny w AOTMiT. W 2013 roku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, nie rekomendowali zakwalifikowania leku Afinitor jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsnych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej (ICD-10 C50)”, uzasadniając swoją decyzję brakiem dowodów korzystnego wpływu tej technologii na przeżycie całkowite i jakość życia chorych, a także ze względu na wykazany brak efektywności kosztowej leku.

Tabela 3. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK nr 130/2013 z dnia 22 lipca 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 84/2013 z dnia 22 czerwca 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje wnioski o objęcie finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego (kod EAN 5909990711567 i 5909990711568) we wskazaniu "Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER 2/neu, Afinitorem (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 C 50)" z uwagi na brak dowodów na korzystny wpływ tej technologii na przeżycie całkowite i niekorzystną efektywność kosztową. Rada Przejrzystości dopuszcza zmianę decyzji po opublikowaniu nowych danych naukowych dotyczących przeżycia całkowitego i jakości życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stanowisko powyższe, zdaniem Rady Przejrzystości jest uzasadnione w aspekcie dotychczasowych wyników badań naukowych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus) 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598 w ramach uzgodnionego wniosku 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)".</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe są niewystarczające dla wykazania skuteczności terapii ewerolimusem we wnioskowanym wskazaniu. Dostępne badania RCT wykazują skuteczność wnioskowanej technologii dla drugorzędowych punktów końcowych, natomiast nie podano informacji dla punktów końcowych pierwszorzędowych. Z uwagi na brak dowodów korzystnego wpływu tej technologii na przeżycie całkowite i jakość życia chorych, a także ze względu na wykazany brak efektywności kosztowej finansowanie terapii ewerolimusem ze środków publicznych jest niezasadne.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Tabletki 5 mg – ██████████ Tabletki 10 mg ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD-10 C50)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Założono, że produkt leczniczy Afinitor będzie finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącej już grupy limitowej „1086.0, Ewerolimus”

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Preparat Afinitor (ewerolimus) stosowany we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD-10 C50)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1. histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka piersi; 2. brak wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi; 3. nowotwór w stadium zaawansowanym (IIIB-IV); 4. zaawansowanie uniemożliwiające radykalne leczenie metodami chirurgicznymi lub radioterapię; 5. udokumentowany nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia; uzupełniającego z zastosowaniem leku z grupy niesteroidowych inhibitorów aromatazy; 6. udokumentowana obecność receptorów estrogenowych (ER+); 7. kobiety po menopauzie (wiek chorej ≥ 55 lat i co najmniej rok od ostatniej miesiączki lub wiek < 55 lat, co najmniej rok od ostatniej miesiączki oraz stężenie estera-diolu < 20 pg/ml lub stan po obustronnym usunięciu jajników); 8. odpowiednia czynność szpiku kostnego i parametry krzepnięcia krwi (liczba leuko-cytów $\geq 3 \times 10^9/l$, liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$; płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; hemo-globina $\geq 9,0$ g/dl; INR ≤ 2); 9. odpowiednia czynność wątroby (aktywność AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN lub ≤ 5 w obecności przerzutów do wątroby; bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ w przypadku zespołu Gilberta); 10. odpowiednia czynność nerek (kreatynina $\leq 1,5 \times$ GGN); 11. stężenie cholesterolu na czczo ≤ 300 mg/dl lub $7,75$ mmol/l oraz triglicerydów $\leq 2,5 \times$ GGN; 12. ocena sprawności wg ECOG ≤ 2; 13. obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej lub ocenialnej zgodnie z kryteriami RECIST.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. nadekspresja HER2 w komórkach raka (wynik $/3+$ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (w badaniu FISH lub CISH); 2. wcześniejsze stosowanie eksemestanu; 3. objawowe zajęcie narządów mięszszowych (ang. „visceral crisis”), definiowane jako poważne pogorszenie funkcji narządów mięszszowych oraz gwałtowny postęp choroby; 4. nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 5. przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; 6. ciężkie lub niekontrolowane choroby towarzyszące (niestabilna dławica piersiowa, objawowa zastoinowa niewydolność serca, zawał serca w okresie ≤ 6 miesięcy, niekontrolowane zaburzenia rytmu serca, niekontrolowana cukrzyca, ostre i przewlekłe aktywne choroby zakaźne, zaburzenia czynności układu pokarmowego utrudniające wchłanianie leku, istotna objawowa niewydolność oddechu).
Schemat dawkowania leków w programie	<p>Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.</p> <p>Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane</p> <p>W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zająć konieczność zmiany dawkowania. Możliwe jest zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania (maksymalnie przez okres do 4 tygodni) ewerolimusu, a następnie rozpoczęcie podawania od dawki 5 mg.</p> <p>Nieuzasadnione jest prowadzenie terapii tyko ewerolimusem.</p> <p>Leczenie powinno być kontynuowane do stwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowanych toksyczności.</p> <p>Dawka eksemestanu w leczeniu skojarzonym wynosi 25 mg raz na dobę.</p>

Komentarz Agencji

Preparat Afinitor był już przedmiotem oceny Agencji w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych. Wnioski z oceny przedstawiono w AWA o nr. AOTM-OT-4351-9/2013. Należy jednak podkreślić, że aktualne wskazanie refundacyjne jest zawężone w stosunku do kryteriów włączenia do projektu programu lekowego ocenianego w 2013 roku. Projekt programu lekowego ocenianego w 2013 oparto na kryteriach włączenia opisanych w głównej publikacji badania BOLERO-2 (Baselga 2012), w której pacjenci otrzymywali EVE+EXE jako pierwszą lub kolejną linię leczenia po leczeniu uzupełniającym. Natomiast projekt aktualnego programu lekowego oparto na podstawie kolejnej publikacji z badania BOLERO-2 (Beck 2014), która dotyczyła subpopulacji pacjentów, którzy otrzymywali EVE+EXE jako pierwszą linię leczenia po leczeniu uzupełniającym.

W tabeli poniżej przedstawiono różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia do programów pomiędzy aktualnym projektem programem lekowym, a projektem programu lekowego ocenianym w 2013 roku.

Tabela 6. Różnice w zapisach programów lekowych dotyczących leczenia zaawansowanego, hormonozależnego raka piersi preparatem Afinitor

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Aktualny projekt uzgodnionego programu lekowego przekazanego do Agencji wraz z wnioskiem refundacyjnym dla preparatu Afinitor	Projekt programu lekowego dla preparatu Afinitor oceniany w 2013 roku w AWA o nr. AOTM-OT-4351-9/2013.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi; • udokumentowany nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia; uzupełniającego z zastosowaniem leku z grupy niesteroidowych inhibitorów aromatazy; • udokumentowana obecność receptorów estrogenowych (ER+); • obecność przynajmniej jednej zmiany zmiany mierzalnej lub ocenialnej zgodnie z kryteriami RECIST. 	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana obecność receptorów estrogenowych (ER+) lub progesteronowych (PgR/+); • udokumentowana oporność na niesteroidowe inhibitory aromatazy – definiowana jako nawrót w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego z zastosowaniem letrozolu lub anastrozolu, lub progresja w trakcie lub po zakończeniu stosowania letrozolu lub anastrozolu z powodu zaawansowanego raka piersi (letrozol lub anastrozol nie musi być ostatnią terapią przed włączeniem do programu); • udokumentowana progresja lub nawrót choroby w trakcie lub po ostatniej linii leczenia systemowego (hormonoterapia lub chemioterapia); • wrażliwość na poprzednią hormonoterapię definiowaną jako stosowanie jej przynajmniej przez 24 miesiące w leczeniu uzupełniającym, przed nawrotem choroby lub uzyskanie odpowiedzi bądź stabilizacji przez co najmniej 24 tygodnie stosowania z powodu zaawansowanego nowotworu.
Kryteria wyłączenia z programu	<ul style="list-style-type: none"> • objawowe zajęcie narządów mięsaszowych (ang. „visceral crisis”), definiowane jako poważne pogorszenie funkcji narządów mięsaszowych oraz gwałtowny postęp choroby. 	<ul style="list-style-type: none"> • więcej niż jedna linia wcześniejszej chemioterapii stosowanej z powodu zaawansowanego raka piersi (nie uwzględniając linii chemioterapii zakończonych przed 21 dniami stosowania z powodów innych niż progresja choroby); • zajęcie narządów wewnętrznych istotnie wpływające na ich funkcję.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Obecnie substancja ewerolimus jest refundowana w leczeniu:

1) stanu po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku pod nazwą handlową Certican (tabl., 0,25; 0,5; 0,75mg)- w ramach grupy limitowej 135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – ewerolimus, poziom odpłatności ryczałt.

Natomiast lek Afinitor® (ewerolimus) jest dostępny bezpłatnie w ramach dwóch programów lekowych:

1) w programie lekowym „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.

2) w programie lekowym „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

Przedłożony wniosek obejmuje wskazanie zgodne z zarejestrowanym (tj. w zaawansowanym raku piersi z ekspresją receptorów hormonalnych)

Ze względu na szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia w opinii analityków Agencji wnioskowana kategoria refundacyjna, tj. program lekowy, jest uzasadniona. Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną.

Uwagi analityków Agencji oraz ekspertów do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego.*

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji, a zaproponowany RSS jest możliwy do wprowadzenia w warunkach polskich.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Etiologia i patogeneza

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce.

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.

W patogenezie raka gruczołu piersiowego znaczącą rolę przypisuje się hormonom gonadowym: estrogenom, i progesteronowi. Uważa się, że transformacja nowotworowa występuje po bezpośrednim wpływie czynników rakotwórczych, natomiast hormony modulują jedynie procesy tego wzrostu. Zaburzenia w gospodarce hormonów gonadowych mogą prowadzić do modyfikacji prawidłowej odpowiedzi immunologicznej powodując m.in. obniżenie zdolności komórek NK do niszczenia przetransformowanych nowotworowo komórek.

Postacie kliniczne choroby i objawy

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.

W przypadku rozwoju raka piersi niezwykle istotną rolę odgrywają receptory hormonalne (estrogenowe oraz progesteronowe) oraz nadmierna ekspresja receptora lub amplifikacja genu HER2. Odsetek nowotworów piersi z ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych jest zróżnicowany i zależy m.in. od zaawansowania raka piersi, wieku, stanu menopauzalnego oraz metod badawczych zastosowanych do jego rozpoznania

Naturalny przebieg choroby

W stadium początkowym rak piersi przebiega bezobjawowo. Zwykle jest rozpoznawany przypadkowo jako twardy guzek w piersi, wyczuwalny dotykiem. Rozwijającemu się rakowi towarzyszy w wielu przypadkach powiększenie pachowych węzłów chłonnych po stronie zajętej piersi, a w dalszych etapach powiększenie

węzłów szyjno-nadobojczykowych. Objawami tzw. raka zapalnego piersi jest szybko narastający obrzęk skóry, połączony z jej zaczerwienieniem, nadmiernym uciepleniem i jej bolesnością. U 5 do 10% chorych nowotwór rozpoznawany jest w stadium uogólnienia, najczęściej występują przerzuty do płuc, wątroby, kości i mózgu. Rak piersi nieleczony prowadzi do rozsiewu choroby i zgonu. Obserwowana w końcu XIX wieku grupa nieleczonych kobiet chorych na raka (tzw. seria Bloom'a) pozwoliła zaobserwować najdłuższe przeżycia sięgające ośmiu lat. W Polsce nieleczony rak piersi najczęściej kończy się śmiercią w ciągu trzech lat. Polki chorują na ten nowotwór znacznie rzadziej niż Amerykanki, a jednak umierają z jego powodu częściej niż mieszkanki USA. Głównie dlatego, że 70 proc. pacjentek z USA zaczyna terapię, gdy choroba jest w pierwszym stadium zaawansowania. W Polsce tak wcześnie trafia do lekarza tylko kilkanaście procent chorych. A im wcześniejsza diagnoza, tym większe szanse na wyleczenie. W przebiegu raka piersi nie umiera się z powodu guza pierwotnego (co jest wręcz zasadą, np. w nowotworach centralnego układu nerwowego), ale z powodu przerzutów. Stąd prewencja powstania przerzutów jest najistotniejszym elementem powodzenia radykalnej terapii raka piersi.

Ocena aktywności choroby

Ocenę zaawansowania raka piersi dokonuje się zgodnie z przyjętą klasyfikacją TNM, w której łączy się ocenę guza (T, ang. tumor), pobliskich węzłów chłonnych (N, ang. node) i przerzutów do narządów odległych (M, ang. metastases), a poszczególnym połączeniom przypisuje się różne stopnie zaawansowania. Pogrupowane stadia opisuje się przy użyciu cyfry 0 oraz rzymskich cyfr od I do IV. U chorych poddanych doszczętnemu leczeniu chirurgicznemu, należy dodatkowo ocenić stopień TNM w klasyfikacji histopatologicznej (pTNM).

Tabela 7. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi wg stopnia zaawansowania TNM

Stopień zaawansowania	Guz pierwotny	Regionalne węzły chłonne	Przerzuty odległe
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
IIIB	T3	N2	MO
	T4	N0	MO
	T4	N1	MO
IIIC	T4	N2	MO
	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 zrakowy (*lobular carcinoma in situ* – LCIS), choroba Pgeta 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:

Stopień zaawansowania	Guz pierwotny	Regionalne węzły chłonne	Przerzuty odległe
M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych			
M1 – stwierdza się przerzuty odległe			

Rokowanie dla chorych na nowotwór piersi uzależnione jest przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Większość nawrotów choroby (85%) występuje w czasie pierwszych 5 lat od zakończenia leczenia. Odsetek 5-letnich przeżyć zależy od stopnia zaawansowania nowotworu i wynosi odpowiednio: 95% (stadium I), 50% (stadium II), 25% (stadium III) oraz poniżej 25% (stadium IV). Średni odsetek przeżyć 5-letnich zaobserwowany w Polsce wynosi 74%, uwzględniając przy tym fakt, iż przeżycie w przypadku chorych w stadium zaawansowanym choroby prawdopodobnie nie przekracza 25%.

Epidemiologia

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w Polsce na raka piersi w 2012 r. zachorowało 17 000 kobiet. Według danych KRN w ciągu ostatnich 30 lat zachorowalność na ten nowotwór wzrosła ponad dwukrotnie, a według danych z 2011 roku, rak piersi stanowił 23% wszystkich zachorowań na nowotwory u kobiet. Rak piersi u mężczyzn występuje rzadko – w 2012 roku zarejestrowano tylko 144 przypadki nowych zachorowań.

Występowanie nowotworów piersi obserwuje się znaczenie częściej w krajach rozwiniętych, gdzie występuje ponad połowa przypadków zachorowań na ten nowotwór. Szacuje się, że w Europie, w roku 2008 wystąpiło blisko 36 000 nowych zachorowań na ten nowotwór, co stanowi 27,3% wszystkich nowotworów u kobiet, z kolei w Ameryce Północnej liczba nowych zachorowań w tym czasie wyniosła około 230 000 przypadków, co stanowi 31,3% zachorowań na nowotwory u kobiet. Nowotwory piersi są także coraz większym problemem w krajach rozwijających się.

Również w Polsce rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet i jest uznawany jako druga najczęstsza przyczyna zgonów w wyniku nowotworów.

Według danych statystycznych KRN z 2012 roku w Polsce zanotowano 5 574 zgonów u kobiet oraz 77 przypadków zgonów u mężczyzn w wyniku nowotworów piersi. Ryzyko zgonu w wyniku nowotworu piersi wzrasta systematycznie wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych. Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych piersi występuje po 50. roku życia (90%), przy czym odsetek zgonów w kolejnych 5-letnich grupach wiekowych utrzymuje się na zbliżonym poziomie stanowiącym około 10% zgonów. W oparciu o informacje opublikowane przez KRN w 2012 roku, na nowotwór piersi w Polsce zachorowało 11 732 kobiet po menopauzie (≥55 lat).

Tabela 8. Zachorowalność i umieralność na raka piersi w populacji kobiet w 2012 r. w Polsce

Czynnik	Liczba przypadków		
	≤54 lat	55-69 lat	≥70 lat
Zachorowalność			
Kobiety	5 268	7 672	3 882
Ogółem	16 822		
Umieralność			
Kobiety	957	2 125	2 492
Ogółem	5 574		

Krajowy Rejestr Nowotworów, Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://85.128.14.124/krn>

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 9. 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)

Rodzaj leczenia	Definicja
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 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.

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. Względne przeciwwskazania 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 ocenić 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 tamoksyfenem 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 antrycyklinach, a u chorych z wyższym ryzykiem nawrotu – schematy zawierające dodatkowo taksoidy. Obecnie rzadko stosuje się schematy bez antrycyklin i taksoidów, takie jak CMF (wyjątek: przeciwwskazania do stosowania antrycyklin i taksoidów). Schematy zawierające taksoidy zwykle są stosowane u chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych. Schematy zawierające taksoidy lub antrycykliny (docetaksel + cyklofosamid, docetaksel + karboplatyna + trastuzumab) mogą być stosowane jako alternatywa do leczenia antrycyklinami, szczególnie w przypadku przeciwwskazań dla tej grupy leków.

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 antrycyklin i taksoidów. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych sugerują, że dodanie taksoidów (głównie docetakselu) do schematów zawierających antrycykliny 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 wstępnej i uzupełniającej 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 stosować 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 ogólną 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.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10: C50 – Rak piersi (wraz z rozszerzeniami) w podziale na pacjentów w wieku < 55 lat i ≥ 55 lat w latach 2012 – 2015.

Tabela 10. Liczba pacjentów (unikalne niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem (głównym lub współistniejącym) wg klasyfikacji ICD-10: C50 – Rak piersi (wraz z rozszerzeniami) w podziale na pacjentów w wieku < 55 lat i ≥ 55 lat w latach 2012 – 2015 (z podziałem na lata).

Rok realizacji	Liczba pacjentów wg identyfikatora	
	< 55 lat	≥ 55 lat
2012	39 428	124 807
2013	39 285	132 928
2014	39 210	141 607
2015	40 323	149 511

Liczebność populacji docelowej oszacowanej przez ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Roczna liczebność populacji docelowej wskazana przez ekspertów klinicznych

Ekspert	Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Roczna liczebności populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana	Roczna liczebność populacji w Polsce ze w populacji docelowej, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w Onkologii klinicznej	-	-	„Oszacowanie własne wskazuje, że leczenie eksemestanem i ewerolimusem - zgodnie z założeniami przedstawionego do oceny programu - mogłoby dotyczyć rocznie około 300 chorych [...]”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych organizacji, towarzystw naukowych, dotyczących schematów leczenia zaawansowanego raka piersi, przeprowadzono w dniu 24-26.02.2016. Odnaleziono łącznie 6 publikacji różnych organizacji/paneli eksperckich.

Na podstawie wszystkich odnalezionych wytycznych, jako zalecaną terapię pierwszego wyboru rozsialego raka piersi u kobiet z ekspresją receptorów hormonalnych uznaje się terapię hormonalną (HTH, ang. hormone therapy). U kobiet po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI, ang. non-steroidal aromatase inhibitors) stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, najnowsze wytyczne wydane przez AGO 2014, ESO-ESMO 2014 oraz NCCN 2016, zalecają rozważenie podawania ewerolimusu (EVE, ang. everolimus) skojarzonego z eksemestanem (EXE, ang. exemestane) jako jedną z opcji leczenia.

Dodatkowo według wytycznych wydanych przez NCCN 2016, wśród leków zalecanych u kobiet po menopauzie, chorych na uogólnionego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, niepoddanych uprzednio hormonoterapii w okresie 1 roku, w ramach terapii systemowej, wymienia także toramifen, octan megastrolu, palbociklyb w skojarzeniu z letrozolem, fluoksymesteron oraz etynyloestradiol.

Polskie wytyczne kliniczne zalecają połączenie eksemestanu z ewerolimusem u chorych z nawrotem nowotworu w trakcie lub w ciągu 12-miesięcznego okresu po zakończeniu uzupełniającego leczenia niesteroidowym inhibitorem aromatazy oraz u chorych z progresją podczas i po paliatywnej hormonoterapii

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2016 Europa	<p>U kobiet po menopauzie, chorych na przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, nie poddanych uprzednio hormonoterapii w ramach terapii systemowej, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niesteroidowych inhibitorów aromatazy (letrozol, anastrozol); • steroidowych inhibitorów aromatazy (eksemestan); • ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestaniem (w przypadku chorych spełniających kryteria włączenia dla badania BOLERO-2: progresja w czasie 12 miesięcy trwania lub po zakończeniu terapii NSAI lub progresja po leczeniu tamoksyfemem); • palbociklyb w skojarzeniu z letrozolem (w przypadku chorych nie poddanych uprzednio leczeniu systemowemu); • fulwestrantu; • tamoksyfenu lub toremifenu; • octanu megastrolu; • fluoksymesteronu; • etynyloestradiolu.
NICE 2014 Anglia	<p><u>Rekomendacje odnoszą się ogólnie do leczenia raka piersi</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W I linii leczenia u chorych na przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych (ER+) należy wprowadzić chemioterapię. 2. W I linii leczenia u chorych na przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych (ER+), u których nastąpiła konieczność natychmiastowego leczenia związana z zagrożeniem życia lub wymagane jest szybkie złagodzenie objawów zajęcia narządów wewnętrznych, należy wprowadzić chemioterapię. 3. W przypadku pacjentów z ER+ z zaawansowanym rakiem piersi, którzy byli leczeni chemioterapią jako leczenie pierwszego rzutu leczenie hormonalne jest rekomendowane po zakończeniu chemioterapii. 4. Leczenie inhibitorami aromatazy (zarówno steroidowymi jak i niesteroidowymi) zaleca się u kobiet po menopauzie, z ekspresją receptorów estrogenowych (ER+), niepoddanych uprzednio hormonoterapii lub po terapii tamoksyfemem. 5. Tamoksyfen i supresja jajników jest rekomendowana jako leczenie pierwszego rzutu u kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym z ER+ zaawansowanym rakiem piersi wcześniej nie leczonych tamoksyfemem.
AGO 2015	<p>W I linii leczenia przerzutowego raka piersi u kobiet po menopauzie, stosujących inhibitory aromatazy w ramach terapii adjuwantowej, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tamoksyfenu; • fulwestrantu w dawce 500 mg; • ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestaniem (nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy po leczeniu NSAI w ramach terapii adjuwantowej); • steroidowych inhibitorów aromatazy po uprzednim stosowaniu niesteroidowych inhibitorów aromatazy (lub odwrotnie); • tamoksyfenu w skojarzeniu z ewerolimusem. <p>W II linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fulwestrantu w dawce 500 mg; • ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestaniem • tamoksyfenu jeśli wcześniej nie był stosowany • tamoksyfenu w skojarzeniu z ewerolimusem <p>W zależności od czasu trwania, jaki upłynął od zakończenia leczenia inhibitorami aromatazy stosowanymi w ramach leczenia uzupełniającego (terapia adjuwantowa), zaleca się stosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w I linii leczenia (nawrót w czasie do 12 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego); • w II linii leczenia (nawrót po 12 miesiącach od zakończenia leczenia uzupełniającego).
ASCO 2014	<p><u>Wytyczne bardzo ogólnie odnoszą się do leczenia raka piersi.</u></p> <p>Hormonoterapia, a nie chemioterapia, powinna być standardem postępowania terapeutycznego w I linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego i/lub przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, (z wyjątkiem sytuacji zagrożenia życia chorej lub podejrzenia oporności na leczenie hormonalne).</p>

	<p>Druga i kolejna linia leczenia powinna być oparta na korzyściach płynących z poprzedniej terapii, toksyczności schematu leczenia, współistniejących schorzeń oraz wyboru pacjenta. Brak jest wyraźnych dowodów na wyższość jednego specyficznego leku lub schemat leczenia nad innymi. W drugiej linii leczenia mogą być stosowane te same preparaty które były użyte w leczeniu pierwszego rzutu.</p>
ESO-ESMO 2014	<p>I linii leczenia rodzaj terapii hormonalnej u kobiet po menopauzie, chorych na przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, HER2-ujemnych powinien być dobierany w zależności od rodzaju oraz długości leczenia hormonalnego w ramach terapii adjuwantowej. Dostępne dane wskazują, iż użycie Inhibitorów aromatazy, tamoksyfenu lub fulwestrantu jest korzystne.</p> <p>Optymalne terapie po leczeniu inhibitorem aromatazy nie są zdefiniowane. Dostępne opcje obejmują, tamoksyfen, inne inhibitory aromatazy (o innym mechanizmie działania, fulwestrant HD), octan megestrolu i ewerolimus + inhibitor aromatazy.</p> <p>Ewerolimus podawany w skojarzeniu eksemestanem stanowi opcję leczenia kobiet po menopauzie, u których wystąpiła progresja po leczeniu inhibitorem aromatazy, ponieważ wydłuża on czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival) o 5 miesięcy. Ww. terapia powoduje również wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (o 4,4 miesiące), jednakże zmiana ta nie jest istotna statystycznie.</p>
PUO 2013 Polska	<p>Rodzaj hormoneoterapii (HTH) zależy przede wszystkim od stanu menopauzalnego chorych. W wielu przypadkach chore odnoszą korzyści z leczenia sekwencyjnego. Zastosowanie HTH II linii jest jednak uzasadnione wyłącznie u chorych, u 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.</p> <p>U chorych po menopauzie w leczeniu I linii stosuje się tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy. W leczeniu II linii, w zależności od leczenia I linii, podaje się niesteroidowe (anastrozol lub letrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy, tamoksyfen lub fulwestrant. W kolejnych liniach leczenia, w zależności od poprzednio zastosowanej HTH, można podać eksemestan, fulwestrant, octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu.</p> <p>Zastosowanie inhibitora aromatazy jest wskazane u chorych po menopauzie z nawrotem nowotworu w ciągu 12 miesięcy od zakończenia uzupełniającego leczenia tamoksyfenem oraz u chorych, które mają przeciwwskazania do zastosowania tamoksyfenu (zły zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie, przerost błony śluzowej macicy). Nie ma jednoznacznych danych na temat optymalnego leczenia chorych, u których do progresji doszło po wcześniejszym leczeniu (uzupełniającym lub w okresie rozsiewu) niesteroidowym inhibitorem aromatazy. W takich sytuacjach można jednak rozważyć podanie tamoksyfenu lub eksemestanu.</p> <p>Połączenie eksemestanu z ewerolimusem (inhibitor kinazy serynowo-treoninowej mTOR) wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z wyłączną hormonoterapią i powinno być rozważane u chorych z nawrotem nowotworu w trakcie lub w ciągu 12-miesięcznego okresu po zakończeniu uzupełniającego leczenia niesteroidowym inhibitorem aromatazy oraz u chorych z progresją podczas i po paliatywnej hormoneoterapii</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź od Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, pełniącego funkcję Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej. Niżej przedstawiona opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w onkologii klinicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„W przypadku pierwszego epizodu progresji nowotworu u chorych na raka piersi po menopauzie z ekspresją receptorów estrogenowych i negatywnym stanem HER2 oraz bez objawów związanych z przerzutami w narządach miękkich, które wcześniej otrzymywały niesteroidowy inhibitor aromatazy podczas uzupełniającego leczenia pooperacyjnego, obecnie w Polsce stosowany jest eksemestan lub chemioterapia. Procentowy udział obu wymienionych metod leczenia należy określić na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia.”

Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„Oceniana technologia może zastąpić stosowanie eksemestanu w monoterapii lub chemioterapii”.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Najtańszą technologią - stosowaną w ocenianym wskazaniu - jest chemioterapia.”
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	„Bardziej wartościowym postępowaniem w ocenianym wskazaniu jest stosowanie eksemestanu.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 27), eksemestan jest obecnie finansowany w leczeniu zaawansowanego raka piersi w drugim rzucie hormonoterapii. Natomiast tamoksyfen oraz fulwestrant są finansowane w ramach leczenia złośliwych nowotworów sutka i znajdują się na liście leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Tamoksyfen znajduje się ponadto na liście leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym i jest finansowany w leczeniu nowotworów złośliwych.

Ewerolimus nie jest obecnie finansowany w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu raka piersi

substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Eksemestan	Etadron, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów – doustne inhibitory aromatazy	64,80	68,04	78,10	Bezpłatny
	Glandex, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.		83,83	88,02	78,10	Bezpłatny
	Symex, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.		63,72	66,91	78,10	Bezpłatny
Fulwestrant	Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz. po 5 ml + 2 igły z syst.osł.	1019.0, Fulvestrant	2700,00	2835,00	2835,00	Bezpłatny
Tamoksyfen	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	1036.0, Tamoxifenum	15,24	16,00	16,00	Bezpłatny
	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl.		10,00	10,50	10,50	Bezpłatny
	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	15,24	19,58	14,03	Bezpłatny
	Tamoxifen Sandoz, tabl. powl., 0,02 g	30 tabl.		9,83	13,91	13,91	Bezpłatny
	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl.		10,00	14,09	14,03	Bezpłatny
	Tamoxifen-Ebewe 20, tabl., 20 mg	30 tabl.		9,94	14,03	14,03	Bezpłatny

Źródło: Obwieszczenie z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Komparatorami dla ocenianej technologii, wskazanymi przez wnioskodawcę są: eksemestan, fulwestrant oraz tamoksyfen podawane w monoterapii.

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
eksemestan, fulwestrant oraz tamoksyfen podawane w monoterapii	„Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi i rekomendacjami w przypadku wystąpienia nawrotu choroby po zastosowaniu NSAJ najczęściej rekomendowane jest stosowanie fulwestrantu, tamoksyfenu lub steroidowych inhibitorów aromatazy (eksemestanu). Biorąc pod uwagę powyższe, mogą one stanowić potencjalne komparatory dla ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestanem w populacji docelowej”.	Wybór komparatora dla populacji docelowej jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...). Wybór wnioskodawcy potwierdzony jest przez wytyczne praktyki klinicznej. Eksemestan, fulwestrant oraz tamoksyfen są ponadto finansowane ze środków publicznych w leczeniu raka piersi.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	kobiety po menopauzie, chore na zaawansowanego raka piersi (stadium IIIB-IV) z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, bez objawowego zajęcia narządów mięszzowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii (I linia leczenia choroby w zaawansowanym stadium)	niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. II linia leczenia, chore z nadmierną ekspresją lub amplifikacją HER2.	Populacja docelowa zgodna z wnioskiem refundacyjnych, ChPL Afinitor oraz z programem lekowym.
Interwencja	ewerolimus w postaci tabletek (10 mg/kg m.c. na dobę, podawany doustnie) w skojarzeniu z eksemestanem w postaci tabletek (25 mg/dobę, podawany doustnie)	inna niż wymieniona	Dawkowanie zgodne z ChPL Afinitor
Komparatory	-eksemestan w postaci tabletek, 25 mg/dobę, podawany doustnie; -fulwestrant w postaci roztworu do wstrzykiwań, 500 mg raz na miesiąc (z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki leku), podawany domięśniowo; -tamoksyfen w postaci tabletek, 20 mg/dobę, podawany doustnie; -dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator -brak – w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	-niezgodny z założonym, inny niż wyżej wymieniony; -nie dotyczy, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator oraz w przypadku badań jednoramiennych	Wybór komparatorów przez wnioskodawcę jest potwierdzony przez wytyczne praktyki klinicznej.
Punkty końcowe	podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa	nie dotyczy	Brak uwag
Typ badań	badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji), badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie, publikacje (pełnotekstowe i nieopublikowane w pełnym tekście) w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	opracowania wtórne, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, the Centre for Reviews and Dissemination). Jako datę wyszukiwania podano 18.05.2015 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Skonstruowana strategia wyszukiwania odpowiadała rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu i była wystarczająco czuła.

Analitycy Agencji powtórzyli wyszukiwanie weryfikacyjne przeprowadzone przez Wnioskodawcę dnia 4.05.2016 w bazach MEDLINE (przez PubMed), EmBase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie randomizowane podwójnie zaślepienie (BOLERO-2: publikacje Beck 2014 oraz Rugo 2013 spełniające kryteria włączenia, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z eksemestaniem względem monoterapii eksemestaniem. W ramach uzupełnienia wyników dotyczących skuteczności z tego badania, do analizy włączono również 3 dodatkowe publikacje: Piccart 2014, Burris 2013 oraz Yardley 2013. W celu uzupełnienia opisu metodyki badań do analizy włączono również 2 publikacje do tego badania (publikacje Baselga 2012, Bauliy 2010).

Ponadto, do analizy włączono 1 prospektywne badania jednoramienne – obserwacyjne badanie BRAWO (publikacja Jackisch 2014) mające na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestaniem w populacji docelowej.

Nie odnaleziono natomiast, żadnego badania porównującego skuteczność i/lub bezpieczeństwo ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestaniem względem fulwestrantu lub tamoksyfenu w monoterapii, w związku z czym postanowiono przeprowadzić kolejny etap przeglądu w celu wyszukania badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego badanej interwencji z fulwestrantem i/lub tamoksyfenem. Ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji, która mogłaby posłużyć do wykonania porównania pośredniego.

▪ Ewerolimus + eksemestan vs eksemestan (BOLERO-2)

BOLERO-2 – prospektywne badanie III fazy, z randomizacją, oceniające efektywność ewerolimusu w skojarzeniu ze steroidowym inhibitorem aromatazy u kobiet z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

W badaniu tym porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z eksemestaniem (terapia skojarzona) z monoterapią eksemestaniem (podawanym z placebo dopasowanym do ewerolimusu). W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie stosowania ewerolimusu za pomocą dopasowanego placebo.

Badanie miało na celu wykazanie wyższości (hipoteza superiority) ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z eksemestaniem nad terapią samym eksemestaniem.

W badaniu BOLERO-2 u wszystkich chorych stan sprawności w skali ECOG nie mógł być wyższy niż 2. Jednym z kryteriów wykluczenia chorego była obecność objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych definiowanych m.in. za pomocą parametrów enzymów wątrobowych, stężenia bilirubiny we krwi, obecności przerzutów do centralnego układu nerwowego, znaczącego objawowego pogorszenia funkcji płuc oraz innych objawów o ciężkim nasileniu lub niestabilnych klinicznie.

▪ Ewerolimus + eksemestan (BRAWO)

BRAWO – jednoramienne badanie oceniające efektywność ewerolimusu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemne, odporne na wcześniejsze leczenie letrozolem lub anastrozolem, bez objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych.

Jakość danych w badaniu określono w skali NICE, której wynik w badaniu BRAWO wyniósł 6 (brak przedstawienia jasnej definicji punktów końcowych oraz brak informacji czy chorzy włączani byli kolejno do badania) na 8 możliwych do uzyskania punktów. Ponadto w badaniu BRAWO jakość danych oceniono za pomocą kwestionariusza NOS, w którym dobór próby oceniono na 4 gwiazdki, a punkty końcowe na 2 gwiazdki.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Populacje w dwóch głównych publikacjach do badania BOLERO-2 (Beck 2014 i Baselga 2012) różnią się między sobą. W badaniu Beck 2014 wyodrębniono tylko wyniki dla subpopulacji pacjentów, którzy otrzymywali EVE+EXE jako pierwszą linię leczenia po leczeniu uzupełniającym. Pacjenci w tej podgrupie mogli otrzymywać neoadiuwanty i leczenie uzupełniające lub tylko leczenie uzupełniające jako ostatnią terapię przed włączeniem do badania. Natomiast pacjenci w publikacji Baselga 2012 mogli wcześniej stosować inne przeciwnowotworowe terapie hormonalne (tamoksyfen, fulwestrant) oraz pojedynczy schemat chemioterapii dla zaawansowanego raka piersi (ABC); stabilne niskie dawki kortykosteroidów ≥ 2 tyg. przed randomizacją.

Poniższa charakterystyka dotyczy populacji ogólnej w badaniu BOLERO-2.

Tabela 17. Skrócona charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>BOLERO-2</p> <p>Publikacje pełnotekstowe/abstrakty: Beck 2014, Rugo 2013, Piccart 2014, Burris 2013, Yardley 2013, Baselga 2012, Baully 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Mediana okresu obserwacji: publikacja Yardley 2013 – 17,7 miesięcy; publikacje Beck 2014, Burris 2013 oraz Rugo 2013 – 18 miesięcy; publikacja Piccart 2014 – 39,3 miesięcy.</p> <p>EVE 10 mg/dobę p.o. w skojarzeniu z EXE 25 mg/dobę p.o. vs PLC p.o. w skojarzeniu z EXE 25 mg/dobę p.o.</p> <p>W badaniach została sformułowana hipoteza kliniczna <i>superiority</i></p> <p>Ocena jakości badania : 5 pkt. wg JADAD</p>	<p>Populacja ogółem: grupa badana: N= 485; grupa kontrolna: N=239.</p> <p>Populacja docelowa (I linia leczenia) z publikacji Beck 2014: grupa badana: N= 100; grupa kontrolna: N=37.</p> <p>Kobiety po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, HER2-ujemne, odporne na wcześniejsze leczenie letrozolem lub anastrozolem z wynikiem sprawności w skali ECOG ≤ 2 oraz bez objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -wiek ≥ 18 lat; -kobiety po menopauzie (wiek ≥ 55 lat i co najmniej rok od ostatniej miesiączki lub wiek < 50 lat w przypadku gdy stężenie estradiolu wynosiło poniżej 20 pg/ml lub menopauza chirurgiczna wywołana obustronną ooforektomią); -cytologiczne lub histologiczne rozpoznanie raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi (ER+); -nowotwór w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym nie klasyfikujący się do leczenia operacyjnego lub radioterapii; -oporność na wcześniejsze leczenie letrozolem lub anastrozolem, definiowana jako*:nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej lub progresja choroby w trakcie 1 miesiąca po zakończeniu leczenia zaawansowanego raka piersi; -potwierdzona radiologicznie lub obiektywnie progresja lub nawrót choroby w trakcie ostatniej terapii przed randomizacją (letrozol lub anastrozol nie musiały stanowić ostatniej terapii przed randomizacją); -obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany patologicznej, która może być 	<p><u>Wyniki dla chorych w I linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy lokalnych oraz w ocenie niezależnego ośrodka centralnego (analiza dodatkowa); -jakość życia – czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD); -profil bezpieczeństwa. <p><u>Wyniki dla wszystkich chorych łącznie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -czas przeżycia całkowitego (OS); -PFS; -TDD

		<p>dokładnie zmierzona w co najmniej jednym wymiarze ≥ 20 mm z użyciem tradycyjnych technik obrazowania lub ≥ 10 mm przy użyciu spiralnej tomografii komputerowej lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego lub zmiany litycznej w kościach (w przypadku braku zmian mierzalnych);</p> <p>-stan sprawności wg skali ECOG ≤ 2;</p> <p>-prawidłowe funkcje szpiku kostnego oraz parametry krzepnięcia krwi: całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, całkowita liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, poziom hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl, znormalizowany czas protrombinowy (INR, ang. International Normalized Ratio) ≤ 2;</p> <p>-prawidłowe funkcje wątroby: stężenie aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej nieprzekraczające $\leq 2,5$ krotnie górnej granicy normy (lub ≤ 5 krotnie w przypadku obecności przerzutów do wątroby), całkowite stężenie bilirubiny nieprzekraczające $\leq 1,5$ krotnie górnej granicy normy (lub ≤ 3 krotnie w przypadku chorych z zespołem Gilberta);</p> <p>-prawidłowe funkcje nerek: stężenie kreatyniny nie przekraczające $\leq 1,5$ krotnie górnej granicy normy;</p> <p>-stężenie cholesterolu na czczo ≤ 300 mg/dl lub $7,75$ mmol/l i stężenie trójglicerydów nieprzekraczające $\leq 2,5$ krotnie górnej granicy normy;</p> <p>-inne wcześniejsze przeciwnowotworowe terapie hormonalne lub pojedynczy schemat chemioterapii choroby zaawansowanej.</p> <p>W publikacji Beck 2014 analizowana dane demograficzne tylko dla pacjentów, u których stosowano ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia (po stosowaniu NSAJ w ramach przedoperacyjnej i/lub uzupełniającej terapii).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <p>-nadmierna ekspresja receptora HER2 potwierdzona w analizie ekspresji białek (wynik „3+” w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik dodatni w badaniu metodą hybrydyzacji in situ)**;</p> <p>-niemierzalne zmiany patologiczne inne niż przerzuty do kości (np. wysięk do otrzewnej lub wodobrzusze);</p> <p>-więcej niż jedna linia chemioterapii (linię leczenia definiowano jako: leczenie co najmniej jednym lekiem cytotoksycznym przez czas dłuższy niż 21 dni) z powodu zaawansowanego raka piersi;</p> <p>-wcześniejsze leczenie eksemestanem lub inhibitorami kinazy mTOR;</p> <p>-nadwrażliwość na inhibitory kinazy mTOR np. sirolimus (rapamycyna);</p> <p>-stosowanie radioterapii w okresie 4 tygodni przed randomizacją (z wyjątkiem</p>	
--	--	---	--

		<p>przypadków, w których miejscową radioterapię stosowano w leczeniu bólu z powodu przerzutów do tkanek miękkich z ryzykiem złamań, a których leczenie zakończono na 2 tygodnie przed randomizacją);</p> <p>-kolejny nowotwór zdiagnozowany w okresie 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem odpowiednio leczonego miejscowego raka szyjki macicy i podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego nowotworu lub nieczerniakowego nowotworu skóry;</p> <p>-stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (jeśli nie została ona zaprzestana przed randomizacją);</p> <p>-udokumentowane przerzuty do mózgu lub inne przerzuty do centralnego układu nerwowego;</p> <p>-stosowanie innych leków immunosupresyjnych lub przełękłe przyjmowanie kortykosteroidów w momencie włączenia do badania, z wyjątkiem: leczenia miejscowego (np. wysypka), sprayów do inhalacji (np. obturacyjne choroby oddechowe), kropeł do oczu lub iniekcji miejscowych (np. śródstawowych);</p> <p>-dodatni wyn k testu na HIV obecnie lub w wywiadzie;</p> <p>-aktywna skaza krwotoczna lub stosowanie doustnych antagonistów witaminy K (z wyjątkiem niskich dawek warfaryny, heparyn drobnocząsteczkowych, kwasu acetylosalicylowego lub jego równoważników jeśli $INR \leq 2$);</p> <p>-ciężkie lub niekontrolowane choroby współistniejące:</p> <p>-niestabilna dusznica bolesna, objawowa zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego w okresie ≤ 6 miesięcy przed włączeniem do badania, ciężkie niekontrolowane zaburzenia rytmu serca;</p> <p>-nieustabilizowana cukrzyca (stężenie glukozy na czczo przekraczające $> 1,5$ krotnie górną granicę normy);</p> <p>-ostre lub przewlekłe, aktywne choroby zakaźne (z wyjątkiem zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B i C) oraz nieustabilizowane choroby niezłośliwe lub choroby, w przypadku których stosowane w badaniu leki mogą utrudnić kontrolę;</p> <p>-zaburzenia czynności układu pokarmowego, które mogą w znaczący sposób obniżyć wchłanianie leków (tj. choroba wrzodowa, niekontrolowane wymioty, nudności, biegunka lub zespół złego wchłaniania);</p> <p>-aktywne choroby skóry, błony śluzowej, w obrębie oczu lub żołądka i jelit o nasileniu > 1;</p> <p>-istotna objawowa niewydolność oddechowa;</p> <p>-stosowanie leków uznawanych za silne</p>	
--	--	--	--

		<p>inh bitory lub induktory izoenzymu CYP3A (ryfabutyna, ryfampicyna, klarytromycyna, ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, rytonawir, telitromycyna) w okresie 5 dni przed randomizacją;</p> <p>-nie przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania leków w wywiadzie;</p> <p>-brak zgody lub niezdolność do przestrzegania protokołu.</p> <p><u>Opis utraty chorych z badania:</u></p> <p>W badaniu utracono ogółem 638 (88,1%) z 724 chorych (publikacja Piccart 2014):</p> <p>-w grupie leczonej terapią skojarzoną utracono łączenie 474 (97,7%) z 485 chorych, w tym: 358 chorych w wyniku progresji choroby, 51 z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 47 chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 chorych z powodu zgonu, 9 chorych w wyniku odstępstw od protokołu badania/nowej terapii, 1 chorych ze względu na nie otrzymanie leczenia, oraz 1 chorego w wyniku problemów administracyjnych;</p> <p>-w grupie kontrolnej utracono łączenie 237 (99,1%) z 239 chorych, w tym: 220 chorych w wyniku progresji choroby, 8 z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 chorych w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 chorym w wyniku zgonu, 1 w wyniku odstępstw od protokołu badania/nowej terapii oraz nie otrzymania leczenia eksemestanem;</p>	
<p>BRAWO</p> <p>Publikacje: abstrakt konferencyjny Jackisch 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>Czas trwania okresu obserwacji: 12 miesięcy</p> <p>EVE 5 lub 10 mg/dobę p.o. w skojarzeniu z EXE p.o. 93,5% dla 431 chorych, którzy rozpoczęli przyjmowanie EVE w dawce 10 mg; 50,0% dla 66 chorych, którzy rozpoczęli przyjmowanie EVE w dawce 5 mg.</p> <p>W badaniu nie sformułowano hipotezy klinicznej</p> <p>Skala NICE: 6/8</p>	<p>Populacja ogółem: N=500. Populacja docelowa (I linia leczenia): N=131.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>-kobiety po menopauzie;</p> <p>-zaawansowany rak piersi z obecnymi receptorami hormonalnymi, u których nie stwierdzono nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 (HER2-);</p> <p>-brak objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych;</p> <p>-oporność na leczenie niesteroidowymi inh bitorami aromatazy;</p> <p>-stosowanie leczenia ewerolimusem skojarzonym z eksemestanem zgodnie z praktyką kliniczną oraz z ChPL;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <p>-b/d.</p>	<p><u>Wyniki dla chorych w I linii leczenia:</u></p> <p>- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).</p> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie</u> – wyniki dla wszystkich chorych łącznie oraz dla chorych w co najmniej II linii leczenia: PFS; -objektywna odpowiedź na leczenie (ORR); -profil bezpieczeństwa.</p>

* letrozol oraz anastrozol nie musiały stanowić ostatniej stosowanej terapii przed randomizacją. Ponadto dozwolone było wcześniejsze stosowanie hormonoterapii tj. tamoksyfen lub fulwestrant. Oporność na leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy mogła zostać stwierdzona w dowolnym okresie czasu przed randomizacją. Chore mogły również otrzymywać nieograniczoną liczbę linii leczenia hormonalnego zarówno przed jak i po stwierdzeniu oporności na NSA. Stopień nasilenia wszystkich raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem wcześniejszego leczenia określany przed randomizacją, nie mógł być wyższy niż 1 (z wyjątkiem występowania łysienia)

** dane dotyczące ekspresji receptora HER2 zostały utracone dla 2 chorych

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych wraz z definicjami, interpretacją i oceną istotności klinicznej.

Tabela 18. Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian
Skuteczność – oceniane punkty końcowe			
Czas przeżycia całkowitego (OS)	BOLERO-2 (publikacja <i>Piccart 2014</i>)	Oceniano w czasie 39,3 miesiąca. Definiowany jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze było leczenie.
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	BOLERO-2 (publikacje <i>Beck 2014, Yardley 2013</i>)	Oceniano w czasie: 17,7 miesiące (publikacja <i>Yardley 2013</i>); 18 miesięcy (publikacja <i>Beck 2014</i>). Definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. PFS oceniany przez badaczy lokalnych oraz centralnie (analiza dodatkowa) zgodnie z RECIST v1.0	Im dłuższy czas do wystąpienia progresji choroby, tym skuteczniejsze było leczenie.
	BRAWO	Nie podano definicji. Oceniano po 12 miesiącach.	
Czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD)	BOLERO-2 (publikacje <i>Beck 2014, Burris 2013</i>)	Oceniano w czasie 18 miesięcy. Czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia definiowany jako czas do obniżenia o 5% HRQoL, względem wartości początkowej bez późniejszego wzrostu powyżej tego progu. Jakość życia oceniano względem wartości początkowej co 6 tyg. do progresji choroby i/lub przerwania leczenia. HRQLQ oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 v3.0. Kwestionariusz ten składa się z 30 elementów połączonych w 15 podskal, w tym skali GHS, gdzie wyższe wyniki (zakres 0 do 100) wskazują lepszy HRQoL.	Im dłuższy czas do pogorszenia stanu zdrowia, tym skuteczniejsze było leczenie.
Profil bezpieczeństwa			
Profil bezpieczeństwa	BOLERO-2 (publikacja <i>Beck 2014, abstrakt konferencyjny Rugo 2013</i>)	Według Cochrane Handbook terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE wersja 3.0; nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach: 1 - łagodny; 2 - umiarkowany; 3 - ciężki; 4 - zagrażający życiu; 5 - śmiertelny. Oceniano w czasie 18 miesięcy.	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania włączone do podstawowego przeglądu systematycznego wnioskodawcy (*BOLERO-2* i *BRAWO*).

BOLERO-2 (ewerolimus + eksemestan vs eksemestan) – prospektywne badanie III fazy, z randomizacją (randomizacja centralna: IWRS/IVRS, czynniki stratyfikacji: obecność odległych przerzutów do trzewi, wrażliwość na terapię hormonalną), podwójnie zaślepione (placebo dopasowane do leku) charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, uzyskało maksymalną liczbę 5 punktów wg skali Jadad. Opisywana próba była

prowadzona w 189 ośrodkach na terenie 24 krajów. Badanie finansowane było przez firmę Novartis Pharmaceuticals.

BRAVO (ewerolimus + eksemestan)- badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (w badaniu uczestniczyli chorzy niezależnie od linii leczenia. chorzy włączani do badania od października 2012 roku do grudnia 2015 roku (opublikowane wyniki w abstrakcie konferencyjnym dotyczą pierwszych 500 chorych (ze 191 ośrodków) włączonych w czasie 12 miesięcy przed datą odcięcia (8 lipca 2014 roku). Badanie uzyskało 6/8 punktów w skali NICE: (brak przedstawienia jasnej definicji punktów końcowych oraz brak informacji czy chorzy włączani byli kolejno do badania). Badanie finansowane było przez firmę Novartis Pharmaceuticals.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- nie odnaleziono opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do analizy określone w rozdziale 7.3.2, co uniemożliwiło odniesienie uzyskanych wyników do wyników zawartych w innych przeglądach systematycznych;
- w badaniu *BOLERO-2* wystąpiła znaczna rozbieżność w liczebnościach grup (grupa badania vs grupa kontrolna), co może mieć wpływ na wyniki;
- w badaniu *BOLERO-2*, chore w I linii leczenia mogły wcześniej otrzymywać m.in. radioterapię, hormonoterapię, chemioterapię w ramach terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, natomiast nie stosowano u nich uprzednio terapii systemowej leczenia zaawansowanego raka piersi. W publikacji *Beck 2014* podano, iż 21% i 1% chorych w grupie EVE+EXE oraz 22% i 3% chorych w grupie PLC+EXE otrzymywało w ramach wcześniejszej terapii odpowiednio tamoksyfen lub toramifen. Ponadto 74% chorych w grupie badanej oraz 76% chorych w grupie kontrolnej otrzymywało wcześniej chemioterapię w ramach leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego;
- chore z badania *BOLERO-2* u których oceniano czas przeżycia całkowitego, po zakończeniu badania otrzymywały kolejne terapie – według informacji z publikacji *Piccart 2014*, dotyczyło to 84% chorych w grupie badanej oraz 90% chorych w grupie kontrolnej populacji ogółem, w tym odpowiednio 53% oraz 63% chorych otrzymało chemioterapię. Różnice między grupą badaną a kontrolną w liczbie oraz rodzaju podawania kolejnych terapii mogą prawdopodobnie wpływać na czas przeżycia chorych;
- nie odnaleziono danych z badań obserwacyjnych, oceniających bezpieczeństwo w populacji docelowej, w związku z czym niemożliwe było odniesienie uzyskanych wyników dotyczących bezpieczeństwa z badania *BOLERO-2* (publikacja *Beck 2014*) z bezpieczeństwem praktycznym
- w badaniu *BRAWO* wzięły udział 4 (0,8%) chore ze stanem sprawności w skali ECOG>2. Ponadto dla 80 (16,0%) chorych z tego badania oraz dla 2% chorych (1% chorych w I linii) w grupie badanej oraz 3% chorych w grupie kontrolnej (zarówno w I linii jak i w grupie chorych ogółem) z badania *BOLERO-2*, nie określono stanu sprawności (wnioskowany program lekowy dopuszcza włączenie chorych ze stanem sprawności 0-2 w skali ECOG);
- w badaniu *BRAWO* u 11 (2,2%) chorych nie stwierdzono ekspresji receptorów estrogenowych – do badania włączano chore z ekspresją receptorów hormonalnych (estrogenowych i/lub progesteronowych);
- w badaniu *BRAWO* brało udział 18,6% chorych leczonych uprzednio eksemestanem (wnioskowany program lekowy wyklucza chorych po leczeniu eksemestanem);
- w badaniu *BRAWO* 13,3% chorych rozpoczęło udział w badaniu otrzymując ewerolimus w obniżonej dawce 5 mg/dobę – nie podano powodu zastosowania obniżonej dawki leku oraz informacji czy dawka ta została zwiększona w trakcie trwania leczenia (zalecana dawka zgodna z ChPL wynosi 10 mg/dobę);
- ocena czasu przeżycia całkowitego (OS) była możliwa jedynie w populacji ogólnej badania *BOLERO-2* (niezależnie od linii leczenia) – możliwość interpretacji tego punktu końcowego w odniesieniu do populacji docelowej jest ograniczona;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- odnaleziono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne (*BOLERO-2*) oceniające skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu zaawansowanego raka piersi;
- **brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie całkowite (OS) u pacjentów w populacji docelowej leczonych ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestanem. Opublikowano dane dotyczące przeżycia całkowitego tylko w populacji ogólnej (publikacja *Piccart 2014* z badania *BOLERO-2*);**
- w badaniu *BOLERO-2* nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w jakości życia między grupami w populacji docelowej;

- **nie opublikowano danych z badania BOLERO-2 dotyczących zgonów w trakcie leczenia w populacji docelowej;**

- populacje w dwóch głównych publikacjach do badania BOLERO-2 (Beck 2014 i Baselga 2012) różnią się między sobą. W badaniu Beck 2014 wyodrębniono tylko wyniki dla subpopulacji pacjentów, którzy otrzymywali EVE+EXE jako pierwszą linię leczenia. Pacjenci w tej podgrupie mogli otrzymywać neoadiuwanty i leczenie uzupełniające lub tylko leczenie uzupełniające jako ostatnią terapię przed włączeniem do badania. Natomiast pacjenci w publikacji Baselga 2012 mogli wcześniej stosować inne przeciwnowotworowe terapie hormonalne (tamoksyfen, fulwestrant) oraz pojedynczy schemat chemioterapii dla zaawansowanego raka piersi (ABC); stabilne niskie dawki kortykosteroidów ≥ 2 tyg. przed randomizacją;

- populacja pacjentów z badania BOLERO-2 różni się od populacji z programu lekowego (patrz uwagi do programu lekowego rozdział 8).

- brak pełnotekstowej publikacji dla badania BRAWO dotyczącej efektywności EVE+EXE w leczeniu raka piersi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W abstrakcie konferencyjnym Jackisch 2014, na który powołuje się wnioskodawca, brak jest wyników przedstawionych w analizie klinicznej;

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w AKL wnioskodawcy.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2013. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczono parametr względny iloraz szans (OR, ang. odds ratio) i parametr bezwzględny RD (ang. risk difference – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności.

Parametr NNT (ang. number needed-to-treat – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH (ang. number needed-to-harm – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego).

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Komentarz analityków

W przedłożonej analizie klinicznej, wnioskodawca wykonał jakościową i ilościową syntezę wyników włączonych do analizy badań. Jakościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów w populacji docelowej z rakiem piersi. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia wg. kwestionariusza QLQ-C30 (ang. quality of life questionnaires of cancer patients) pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem.

Ocena skuteczności ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii BOLERO-2

Wnioskodawca w analizie przedstawił wyniki zarówno dla populacji docelowej jak i dla wszystkich chorych ogółem (niezależnie od linii leczenia). W niniejszej AWA zostaną przedstawione wyniki tylko dla populacji docelowej (chorzy w I linii leczenia).

Na podstawie badania BOLERO-2 (publikacje Beck 2014 oraz Piccart 2014) przedstawiono następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

- czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD, ang. time to definitive deterioration) oceniany za pomocą kwestionariusza QLQ-C30;
- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival);

▪ Jakość życia – czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia

Mediana czasu do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia dla grupy otrzymującej leczenie skojarzone wynosiła 11,07 miesięcy w porównaniu z grupą otrzymującą eksemestan w monoterapii 7,23 miesiąca. Jednakże różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 19. Czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD) na podstawie badania BOLERO-2

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana	EVE+EXE		PLC+EXE		HR (95% CI)	IS
		Mediana [m-ce]	N	Mediana [m-ce]	N		
Czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD)							
BOLERO-2 (Beck 2014)	18 m-cy	11,07 (b/d)*	100	7,23 (b/d)*	37	0,69 (0,39; 1,22)	NIE

*średnia wartość początkowa dla ogólnego stanu zdrowia w grupie EVE+EXE wynosiła 62,8 pkt, natomiast w grupie PLC+EXE 63,4 pkt

▪ Czas przeżycia całkowitego

W badaniu BOLERO-2 nie odnaleziono publikacji, która przedstawiałaby wyniki dotyczące przeżycia całkowitego – OS w populacji docelowej, tj. I linii leczenia, u chorych, u których stwierdzono nawrót po stosowaniu niesteroidowych inhibitorów aromatazy w ramach terapii uzupełniającej. W publikacji Piccart 2014 do badania BOLERO-2 odnaleziono natomiast ostateczne wyniki dotyczące czasu przeżycia całkowitego w szerszej populacji chorych, niezależnie od linii leczenia. Czas przeżycia całkowitego w populacji ogólnej wynosił 31,0 miesięcy, natomiast w grupie kontrolnej wynosił 26,6 miesięcy, jednakże nie wykazano różnicy istotnej statystycznie między grupami.

▪ Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Na podstawie badania (publikacja Beck 2014) stwierdzono, iż mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla chorych, u których nawrót raka piersi wystąpił w czasie lub po leczeniu uzupełniającym, była istotnie statycznie wyższa w grupie badanej względem grupy kontrolnej i na podstawie lokalnej oceny badaczy mediana PFS wynosiła odpowiednio 11,50 oraz 4,07 miesięcy. Wynik dodatkowej analizy na podstawie niezależnej oceny centralnej wynosił odpowiednio 15,24 oraz 4,21 miesięcy.

Tabela 20. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania BOLERO-2

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana	EVE+EXE		PLC+EXE		HR (95% CI)	IS
		Mediana [m-ce]	N	Mediana [m-ce]	N		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – na podstawie lokalnej oceny badaczy							
BOLERO-2 (Beck 2014)	18 m-cy	11,50	100	4,07	37	0,39 (0,25; 0,62)	TAK
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – na podstawie niezależnej oceny centralnej							
BOLERO-2 (Beck 2014)	18 m-cy	15,24	100	4,21	37	0,32 (0,18; 0,57)	TAK

Ocena skuteczności praktycznej ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem – badanie obserwacyjne

W ramach oceny skuteczności praktycznej, przedstawiono wyniki dla podgrupy chorych leczonych EVE+EXE w I linii, z obserwacyjnego badania jednoramiennego BRAWO, w odniesieniu do punktu końcowego: -czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).

▪ Czas przeżycia wolny od progresji choroby

W grupie chorych stosujących ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia, w momencie odcięcia danych po 12 miesiącach obserwacji PFS wynosił 10,1 miesiący. W podgrupie chorych, u których stwierdzono szybką progresję choroby (≤ 12 miesięcy) po zastosowaniu terapii adjuwantowej mediana PFS wynosiła 10,4 miesiące, natomiast w podgrupie chorych, u których okres wolny od nawrotu choroby trwał dłużej niż 12 miesięcy, mediana PFS wynosiła 14,0 miesiący.

Tabela 21. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania BRAWO

Badanie	Okres obserwacji, mediana	EVE+EXE	
		Mediana (95% CI)	N
Czas przeżycia wolny od progresji choroby			
BRAWO	12 m-cy	10,1 (6,7; 17,6)	131
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – chorzy z progresją ≤ 12 miesięcy po terapii adjuwantowej			
BRAWO	12 m-cy	10,4 (6,0; nie osiągnięto)	54*
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – chorzy z progresją >12 miesięcy po terapii adjuwantowej			
BRAWO	12 m-cy	14,0 (4,0; nie osiągnięto)	29*

*oszacowanie czasu do progresji choroby po terapii adjuwantowej nie było możliwe dla 48 chorych

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem, w porównaniu ze stosowaniem eksemestanu przedstawiono na podstawie wyników badania BOLERO-2.

Ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii

Zgony zaobserwowane w trakcie leczenia

W głównej publikacji do badania BOLERO-2 (Beck 2014) brak jest danych na temat zgonów. Według publikacji Piccart 2014 podano, że w grupie ewerolimus + eksemestan w trakcie leczenia (czyli do czasu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności czy wycofania zgody na udział w badaniu) odnotowano 22 zgony (14 związanych z progresją choroby i 8 zgonów związanych wystąpieniem zdarzeń nieporządanych), natomiast w grupie stosującej eksemestan w monoterapii 4 zgony (3 zgony związane z progresją choroby i 1 zgon związany z wystąpieniem zdarzeń nieporządanych). Ponieważ w publikacji nie podano informacji o znamienności statystycznej wyników w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji obliczyli następujące parametry: OR, RR, RD i NNH.

Wartość parametru RD obliczona dla całkowitej liczby zgonów w obu pogrupach była statystycznie znamienna i wynosiła 0,03 (95% CI: 0; 0,05) $p=0,023$, co oznacza, że ryzyko wystąpienia zgonu w trakcie leczenia w grupie ewerolimus + eksemestan jest o 3% większe niż w grupie stosującej eksemestan w monoterapii. Natomiast parametr NNH wyniósł 35 (95% CI: 19; 247), co oznacza, że na 35 pacjentów leczonych schematem EVE+EXE wystąpi jeden zgon w trakcie leczenia.

Wartości dla parametrów OR i RR były na granicy znamienności statystycznej i wynosiły odpowiednio (OR 2,8 (95% CI: 0,95; 8,21) $p=0,061$ i RR 2,72 (95% CI: 0,95; 7,79) $p=0,063$). Przytoczone wyniki wskazują na tendencję do zwiększenia ryzyka zgonu w populacji chorych stosujących ewerolimus.

Zdarzenia niepożądane

W badaniu BOLERO-2 (publikacja Beck 2014 oraz abstrakt konferencyjny Rugo 2013) oceniano następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w poszczególnych stopniach nasilenia (1, 2, 3 lub 4 stopień).

U większości chorych, u których nawrót choroby nastąpił po lub w trakcie leczenia uzupełniającego, raportowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany (tj. nasilenie 1 lub 2 stopnia) i były podatne na leczenie. Na podstawie analizy częstości występowania zdarzeń w zależności od stopnia ich nasilenia, wykazano, iż istotnie częściej raportowanymi zdarzeniami w grupie EVE+EXE względem PLC+EXE w 1 stopniu nasilenia były: obniżony apetyt, kaszel, nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wysypka oraz spadek masy ciała, natomiast w 2 stopniu nasilenia: nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej oraz wysypka. Nie odnotowano różnic istotnych statycznie między grupami w odniesieniu do żadnego zdarzenia niepożądanego występującego w 3 lub 4 stopniu nasilenia.

Przedwczesne zakończenie leczenia w wyniku zdarzeń niepożądanych było wyższe w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (9%) niż w grupie kontrolnej (3%) leczonej eksemestanem w monoterapii. Większość chorych uczestnicząca w badaniu wymagała jednorazowej redukcji dawki lub czasowego przerwania stosowanych leków. W grupie EVE+EXE u 74% chorych przynajmniej raz zmniejszono dawkę lub przerwano stosowanie ewerolimusu. W przypadku eksemestanu wartość ta wynosiła 23%. Natomiast w grupie kontrolnej redukcji dawki placebo lub eksemestanu wymagało odpowiednio 32% chorych i 19% chorych.

Dodatkowo, w publikacji podano, iż mediana czasu ekspozycji na ewerolimus wynosiła 31,1 tyg. (zakres: 1,0; 109,4 tyg.) i była nieznacznie dłuższa w porównaniu z czasem ekspozycji dla populacji ogólnej w badaniu – 23,9 tyg. (zakres: 1,0; 123,3 tyg.), podczas gdy mediana względnego nasilenia dawki wynosiła 85% i była porównywalna z wartością dla całej populacji z badania (86%).

Tabela 22. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia na podstawie badania BOLERO-2 (publikacja Beck 2014 oraz Rugo 2013). Mediana okresu obserwacji 18 msc.

Badanie (publikacje)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EVE+EXE*	PLC+EXE	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
BOLERO-2 (Beck 2014, Rugo 2013)	Obniżony apetyt	Ogółem	28 (28,0)	100	4 (10,8)	37	3,21 (1,04; 9,89)	0,17 (0,04; 0,31)	5 (3; 25)	TAK
		1 stopień	23 (23,0)	100	3 (8,1)	37	3,39 (0,95; 12,04)	0,15 (0,03; 0,27)	6 (3; 33)	TAK
		2 stopień	5 (5,0)	100	1 (2,7)	37	1,89 (0,21; 16,78)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
		3 stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		4 stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	Hiperglikemia**	Ogółem	17 (17,0)	100	1 (2,7)	37	7,37 (0,95; 57,53)	0,14 (0,05; 0,23)	7 (4; 20)	TAK
		1 stopień	5 (5,0)	100	0 (0,0)	37	4,10 (0,55; 30,43)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
		2 stopień	4 (4,0)	100	0 (0,0)	37	4,06 (0,44; 37,82)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
		3 stopień	7 (7,0)	100	1 (2,7)	37	2,71 (0,32; 22,81)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
		4 stopień	1 (1,0)	100	0 (0,0)	37	3,94 (0,05; 325,17)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
	Kaszel	Ogółem	26 (26,0)	100	3 (8,1)	37	3,98 (1,13; 14,07)	0,18 (0,06; 0,30)	5 (3; 16)	TAK
		1 stopień	22 (22,0)	100	1 (2,7)	37	10,15 (1,32; 78,29)	0,19 (0,10; 0,29)	5 (3; 10)	TAK
		2 stopień	4 (4,0)	100	2 (5,4)	37	0,73 (0,13; 4,16)	-0,01 (-0,10; 0,07)	n/d	NIE
		3 stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		4 stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	Ogółem	22	100	0 (0,0)	37	5,05	0,22	4 (3; 7)	TAK	

BOLERO-2 (Beck 2014, Rugo 2013)	Nieinfekcyjne zapalenie płuc**		(22,0)				(1,82; 14,06)	(0,13; 0,31)		
		1 stopień	11 (11,0)	100	0 (0,0)	37	4,39 (1,10; 17,49)	0,11 (0,04; 0,18)	9 (5; 25)	TAK
		2 stopień	10 (10,0)	100	0 (0,0)	37	4,34 (1,02; 18,39)	0,10 (0,03; 0,17)	10 (5; 33)	TAK
		3 stopień	1 (1,0)	100	0 (0,0)	37	3,94 (0,05; 325,17)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	4 stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE	
Zaburzenia żołądka i jelit										
BOLERO-2 (Beck 2014, Rugo 2013)	Zapalenie jamy ustnej	Ogółem	68 (68,0)	100	8 (21,6)	37	7,70 (3,17; 18,73)	0,46 (0,30; 0,62)	2 (1; 3)	TAK
		1 stopień	38 (38,0)	100	6 (16,2)	37	3,17 (1,21; 8,29)	0,22 (0,07; 0,37)	4 (2; 14)	TAK
		2 stopień	26 (26,0)	100	2 (5,4)	37	6,15 (1,38; 27,37)	0,21 (0,09; 0,32)	4 (3; 11)	TAK
		3 stopień	4 (4,0)	100	0 (0,0)	37	4,06 (0,44; 37,82)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
		4 stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	Biegunka	Ogółem	40 (40,0)	100	8 (21,6)	37	2,42 (1,00; 5,82)	0,18 (0,02; 0,35)	5 (2; 50)	TAK
		1 stopień	31 (31,0)	100	4 (10,8)	37	3,71 (1,21; 11,37)	0,20 (0,07; 0,34)	5 (2; 14)	TAK
		2 stopień	5 (5,0)	100	4 (10,8)	37	0,43 (0,11; 1,71)	-0,06 (-0,17; 0,05)	n/d	NIE
		3 stopień	3 (3,0)	100	0 (0,0)	37	4,02 (0,31; 52,35)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
		4 stopień	1 (1,0)	100	0 (0,0)	37	3,94 (0,05; 325,17)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	Nudności	Ogółem	28 (28,0)	100	11 (29,7)	37	0,92 (0,40; 2,11)	-0,02 (-0,19; 0,15)	n/d	NIE
		1 stopień	19 (19,0)	100	8 (21,6)	37	0,85 (0,34; 2,15)	-0,03 (-0,18; 0,13)	n/d	NIE
		2 stopień	8 (8,0)	100	2 (5,4)	37	1,52 (0,31; 7,52)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE
		3 stopień	0 (0,0)	100	1 (2,7)	37	0,02 (0,0003; 2,04)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		4 stopień	1 (1,0)	100	0 (0,0)	37	3,94 (0,05; 325,17)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	BOLERO-2 (Beck 2014, Rugo 2013)	Wysypka	Ogółem	37 (37,0)	100	3 (8,1)	37	6,66 (1,91; 23,19)	0,29 (0,16; 0,42)	3 (2; 6)
1 stopień			24 (24,0)	100	2 (5,4)	37	5,53 (1,24; 24,69)	0,19 (0,07; 0,30)	5 (3; 14)	TAK
2 stopień			13 (13,0)	100	1 (2,7)	37	5,38 (0,68; 42,66)	0,10 (0,02; 0,19)	10 (5; 50)	TAK
3 stopień			0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
4 stopień			0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
BOLERO-2 (Beck 2014, Rugo 2013)	Zmęczenie	Ogółem	32 (32,0)	100	6 (16,2)	37	2,43 (0,92; 6,41)	0,16 (0,01; 0,31)	6 (3; 100)	TAK
		1 stopień	17 (17,0)	100	3 (8,1)	37	2,32 (0,64; 8,44)	0,09 (-0,03; 0,20)	n/d	NIE
		2 stopień	12 (12,0)	100	2 (5,4)	37	2,39 (0,51; 11,21)	0,07 (-0,03; 0,16)	n/d	NIE
		3 stopień	3 (3,0)	100	1 (2,7)	37	1,11 (0,11; 11,05)	0,003 (-0,06; 0,07)	n/d	NIE
		4 stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
	Spadek	Ogółem	30 (30,0)	100	4 (10,8)	37	3,54 (1,15; 10,86)	0,19 (0,06; 0,33)	5 (3; 16)	TAK
		1 stopień	13 (13,0)	100	1 (2,7)	37	5,38 (0,68; 42,66)	0,10 (0,02; 0,19)	10 (5; 50)	TAK
		2 stopień	16	100	3 (8,1)	37	2,16	0,08	n/d	NIE

BOLERO-2 (Beck 2014, Rugo 2013)	masy ciała		(16,0)				(0,59; 7,89)	(-0,03; 0,19)		
		3 stopień	1 (1,0)	100	0 (0,0)	37	3,94 (0,05; 325,17)	0,01 (-0,03, 0,05)	n/d	NIE
		4 stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

*w grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone przedstawiono jedynie zdarzenia o częstości występowania $\geq 25\%$

**szczególnie istotne zdarzenia niepożądane o częstości występowania $< 25\%$

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Na stronie internetowej Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Afinitor we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Najczęstsze, u co najmniej 1000 osób z danym zdarzeniem zgłaszane zdarzenia niepożądane dotyczyły:

- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) – zgłaszano, u co najmniej 100 osób z danym zdarzeniem m in. progresję choroby nowotworowej, przerzuty do wątroby, progresja nowotworu złośliwego;
- zaburzeń żołądka i jelit – zgłaszano, u co najmniej 100 osób z danym zdarzeniem m.in.: biegunkę, krwawienie w obrębie żołądka i jelit, nudności, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, wymioty;
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – zgłaszano, u co najmniej 100 osób z danym zdarzeniem m. in.: kaszel, duszności, śródmiąższową chorobę płuc, choroby płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie płuc;
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – zgłaszano, u co najmniej 100 osób z danym zdarzeniem m. in.: zgon, nieskuteczność leku, gorączkę, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, apatię, obrzęk obwodowy, astenię (utrata ostrości widzenia);
- zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych – zgłaszano, u co najmniej 100 osób z danym zdarzeniem m. in.: podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, obniżoną liczbę płytek krwi, podwyższone stężenie glukozy we krwi, obniżone stężenie hemoglobiny, spadek masy ciała;
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej – zgłaszano, u co najmniej 100 osób z danym zdarzeniem) m. in.: wysypki.

W dokumencie opracowany przez PRAC, dotyczącym stosowania ewerolimusu u chorych podano, iż podczas stosowania ewerolimusu w hiszpańskiej bazie monitorowania bezpieczeństwa leków odnotowano 6 przypadków obrzęku limfatycznego.

4.2.5. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

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 23. Częstość występowania działań niepożądanych wg ChPL – Afinitor

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$) ¹	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/1\ 000$)	niezbyt częste (1/1 000 do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes)	Zapalenie płuc,	Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, limfopenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione	-

		powiększenie węzłów chłonnych.	
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, hipercholesterolemia	Hipertriglicydemia, hipofosfatemia, cukrzyca, hiperlipidemia, hipokaliemia, odwodnienie, hipokalcemia	-
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku, ból głowy	-	Brak smaku
Zaburzenia w obrębie oka	-	-	Zapalenie spojówek
Zaburzenia serca	-	-	Zastoinowa niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	-	Krwotok, nadciśnienie	Uderzenia gorąca, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Kaszel, duszność, śródmiąższowe zapalenie płuc lub nacieki w płucach	Krwioplucie, zatorowość płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, mdłości	Wymioty, suchość jamy ustnej, ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, ból jamy ustnej, niestrawność, utrudnienia połknięcia, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej lub języka	Ból języka, zapalenie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd	Suchość skóry, zmiany w obrębie paznokci, łysienie o łagodnym nasileniu, trądzik, rumień, łamliwość paznokci, zespół ręka-stopa, złuszczenie skóry, zmiany skórne	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Ból stawów	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	Białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niewydolność nerek	Zwiększona częstość oddawania moczu w ciągu dnia, ostra niewydolność nerek
Zaburzenie układu rozrodczego i piersi	-	Nieregularne miesiączkowanie	Brak miesiączki
Zaburzenie ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy	Gorączka	Ból w klatce piersiowej nie pochodzenia sercowego
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	-	-

Źródło: Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor

Komunikaty FDA, URPL, EMA,

▪ Informacje ze strony FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)

W dokumencie zawierającym charakterystykę produktu Afinitor w postaci tabletek doustnych, wydanym przez FDA w 2014 roku, umieszczono ostrzeżenia dotyczące stosowania tego leku: toksyczność kliniczna leku Afinitor związana jest z występowaniem takich zdarzeń niepożądanych jak:

- nieinfekcyjne zapalenie płuc, w tym obserwowano również przypadki prowadzące do zgonu. Zalecane jest monitorowanie objawów klinicznych i radiologicznych. W przypadku wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć redukcję dawki lub przerwanie leczenia, aż do ustąpienia objawów oraz włączenie leczenia kortykosteroidami;

- zakażenia, w tym przypadki zakażenia prowadzące do zgonu. Zalecane jest monitorowanie oznak oraz objawów zakażeń oraz ich natychmiastowe leczenie;
- owrzodzenie jamy ustnej, w tym wrzody w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Zalecane jest stosowanie płukanek doustnych oraz leczenie miejscowe;
- niewydolność nerek, w tym, ostra niewydolność nerek, niekiedy prowadząca do zgonu;
- wzrost ryzyka powikłań związanych z gojeniem się ran. Należy zachować szczególną ostrożność stosując ewerolimus u chorych w okresie okołoperacyjnym.
- zaburzenia w wynikach diagnostycznych, w tym obserwowano występowanie podwyższonego stężenia kreatyniny, glukozy, lipidów, białkomocz, a także obniżenie stężenia hemoglobiny, neutrofilii i liczby płytek krwi. Zalecane jest monitorowanie funkcji nerek, stężenia glukozy, lipidów oraz czynników krzepnięcia krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w jego trakcie;
- w przypadku leczenia produktem Afinitor należy unikać szczepień żywymi szczepionkami.

W dokumencie ponadto odnaleziono informacje na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, nowotwory neuroendokrynne trzustki i rak nerwowokomórkowy), według której najczęściej (występujące u $\geq 30\%$) raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi są: zapalenie jamy ustnej, infekcje, osłabienie, zmęczenie, kaszel i biegunka.

▪ **Informacje ze strony EMA (Europejska Agencja Leków) i URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)**

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Afinitor.

Na stronach internetowych European Medicines Agency (EMA) podano informację, że do najczęstszych działań niepożądanych (u $\geq 2\%$ pacjentów) związanych ze stosowaniem produktu Afinitor należą: niedokrwistość (niski poziom czerwonych krwinek), zmęczenie, biegunka, infekcje, zapalenie jamy ustnej (zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), hiperglikemia (podwyższony poziom glukozy we krwi), niski poziom płytek krwi, niski poziom limfocytów i neutrofilów, hipofosfatemia (niskie stężenie fosforanów we krwi), hipercholesterolemia (podwyższony poziom cholesterolu we krwi), cukrzyca i zapalenie płuc. Ponadto podkreślono, że produktu nie należy stosować w leczeniu osób z uczuleniem (nadwrażliwością) na ewerolimus, na inne pochodne rapamycyny (substancji o podobnej strukturze do ewerolimusu) lub którykolwiek z pozostałych składników.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii, u kobiet po menopauzie, chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, bez objawowego zajęcia narządów mięsnych, po wystąpieniu nawrotu po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy w ramach uzupełniającej terapii (I linia leczenia choroby w stadium zaawansowanym).

Skuteczność

Randomizowane badanie kliniczne i prospektywne badanie bez grupy kontrolnej:

Na podstawie badania randomizowanego BOLERO-2 (publikacja Beck 2014) wykazano:

- brak istotnej statystycznie różnicy odnośnie wyników dotyczących oceny jakości życia chorych
- istotną statystycznie przewagę EVE+EXE pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), w porównaniu do monoterapii EXE w populacji docelowej

Na podstawie badania obserwacyjnego BRAWO wykazano:

- iż czas przeżycia wolnego od progresji choroby jest zbliżony do wyniku uzyskanego dla grupy EVE+EXE w badaniu randomizowanym (jednak porównanie wyników było ograniczone ze względu na różnicę w okresach obserwacji). Należy jednak podkreślić brak pełnotekstowej publikacji dla badania BRAWO dotyczącej efektywności EVE+EXE w leczeniu raka piersi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W abstrakcie konferencyjnym Jackisch 2014, na który powołuje się wnioskodawca, brak jest wyników przedstawionych w analizie klinicznej.

Istotnym ograniczeniem wiarygodności wnioskowania o skuteczności EVE+EXE jest brak badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie całkowite (OS) u pacjentów w populacji docelowej leczonych ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestanem. Opublikowano dane dotyczące przeżycia całkowitego tylko w populacji ogólnej (publikacja Piccart 2014 z badania BOLERO-2), które wskazują ponadto na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Brak dowodów na korzystny wpływ EVE+EXE na przeżycie całkowite było również powodem negatywnej opinii Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji odnośnie finansowania ze środków przedmiotowej technologii w 2013 roku.

Bezpieczeństwo

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie EVE+EXE w porównaniu do EXE + PLC wiąże się z:

- większą ilością zgonów w trakcie leczenia, w grupie ewerolimus + eksemestan odnotowano 4,6% (n=22), natomiast w w grupie stosującej eksemestan w monoterapii 1,7% (n=4).
- większą ilością zgonów w trakcie leczenia spowodowanych działaniami niepożądanymi, w grupie ewerolimus + eksemestan odnotowano 1,7% (n=8), natomiast w w grupie stosującej eksemestan w monoterapii 0,4% (n=1).
- większą ilością zgonów w trakcie leczenia spowodowanych progresją choroby, w grupie ewerolimus + eksemestan odnotowano 1,7% (n=14), natomiast w w grupie stosującej eksemestan w monoterapii 1,3% (n=3).

Ponieważ w publikacji nie podano informacji o znamienności statystycznej wyników w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji obliczyli następujące parametry: OR, RR, RD i NNH.

Wartość parametru RD obliczona dla całkowitej liczby zgonów raportowanych w trakcie leczenia, była statystycznie znamienna i wynosiła 0,03 (95% CI: 0; 0,05) p=0,023, co oznacza, że ryzyko wystąpienia zgonu w trakcie leczenia w grupie ewerolimus + eksemestan jest o 3% większe niż w grupie stosującej eksemestan w monoterapii. Natomiast parametr NNH wyniósł 35 (95% CI: 19; 247), co oznacza, że na 35 pacjentów leczonych schematem EVE+EXE wystąpi jeden zgon w trakcie leczenia.

Wartości dla parametrów OR i RR były na granicy znamienności statystycznej i wynosiły odpowiednio (OR 2,8 (95% CI: 0,95; 8,21) p=0,061 i RR 2,72 (95% CI: 0,95; 7,79) p=0,063). Przytoczone wyniki wskazują na tendencję do zwiększenia ryzyka zgonu w populacji chorych stosujących ewerolimus.

- istotną statystycznie większą częstością zdarzeń niepożądanych ogółem (we wszystkich stopniach nasilenia), takich jak: obniżenie apetytu, hiperglikemia, kaszel, nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wysypka, zmęczenie oraz spadek masy ciała oraz w przypadku niektórych zdarzeń niepożądanych występujących w 1 lub 2 stopniu nasilenia
- większą ilością hipoglikemii i biegunek w stopniu 3 i 4, nieinfekcyjnych zapaleń płuc, zapaleń jamy ustnej, zmęczeń i spadku masy ciała w stopniu 3 oraz nudności w stopniu 4 w grupie stosującej EVE+EXE. Nie odnotowano jednak różnic istotnych statystycznie między grupami w odniesieniu do żadnego zdarzenia niepożądanego występującego w 3 lub 4 stopniu nasilenia,
- przedwczesne zakończenie leczenia w wyniku zdarzeń niepożądanych było wyższe w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (9%) niż w grupie kontrolnej (3%) leczonej eksemestanem w monoterapii. Większość chorych uczestnicząca w badaniu wymagała jednorazowej redukcji dawki lub czasowego przerwania stosowanych leków. W grupie EVE+EXE u 74% chorych przynajmniej raz zmniejszono dawkę lub przerwano stosowanie ewerolimusu. W przypadku eksemestanu wartość ta wynosiła 23%. Natomiast w grupie kontrolnej redukcji dawki placebo lub eksemestanu wymagało odpowiednio 32% chorych i 19% chorych.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego AFINITOR oraz ostrzeżenia i komunikaty o bezpieczeństwie stosowania ewerolimusu wydane przez FDA, EMA i Europejską bazę danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, w których zwraca się szczególną uwagę na wpływ ewerolimusu na występowanie takich zdarzeń lub działań niepożądanych jak: zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, zakażenia, nudności, zmniejszenie apetytu, nieinfekcyjne zapalenie płuc, progresję choroby nowotworowej, komplikacje dotyczące gojenia się ran, oraz zaburzenia w wynikach diagnostycznych (obniżone stężenie hemoglobiny, neutrofilii oraz liczby płytek krwi, a także podwyższone stężenie kreatyniny, glukozy i lipidów). W związku z powyższym zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia chorej przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w czasie leczenia oraz zaprzestanie przyjmowania ewerolimusu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce ewerolimusu (Afinitor® w dwóch prezentacjach Afinitor® tabletki 5 mg, 30 tabl. oraz Afinitor® tabletki 10 mg, 30 tabl.) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. Wnioskowanym sposobem refundacji leku jest finansowanie go w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego”.

Porównywane interwencje

Komparatorami dla rozważanej interwencji (EVE+EXE: ewerolimus 10 mg/d w skojarzeniu z eksemestanem 25 mg/d) jest eksemestan (EXE) stosowany w monoterapii, w dawce 25 mg raz na dobę.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności i analizę kosztów-konsekwencji.

Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił: „Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis)”.

Model

Analizę wykonano w oparciu o model decyzyjny Markowa, w arkuszu kalkulacyjnym MsExcel. Zgodnie z założeniem modelu, leczenie porównywanymi interwencjami trwało do momentu wystąpienia progresji, tj. w okresie przebywania chorych w stanie PFS. Symulacje przeprowadzane są w dożywotnym horyzoncie czasowym (20/25 lat). W modelu przyjęto cykl miesięczny oraz zastosowano korektę połowy cyklu.

W modelu kohortowym ze zmiennymi w czasie prawdopodobieństwami przejść wyróżniono następujące stany zdrowotne:

- Brak progresji choroby (PFS),
 - choroba stabilna (PFS < 6),
 - odpowiedź na leczenie (PFS > 6),
- Wczesna progresja choroby (PROG < 6),
 - leczenie hormonalne w 2 linii i kolejnych liniach (HT),
 - chemioterapia w 2 linii i kolejnych liniach (CT),
- Późna progresja choroby (PROG > 6),

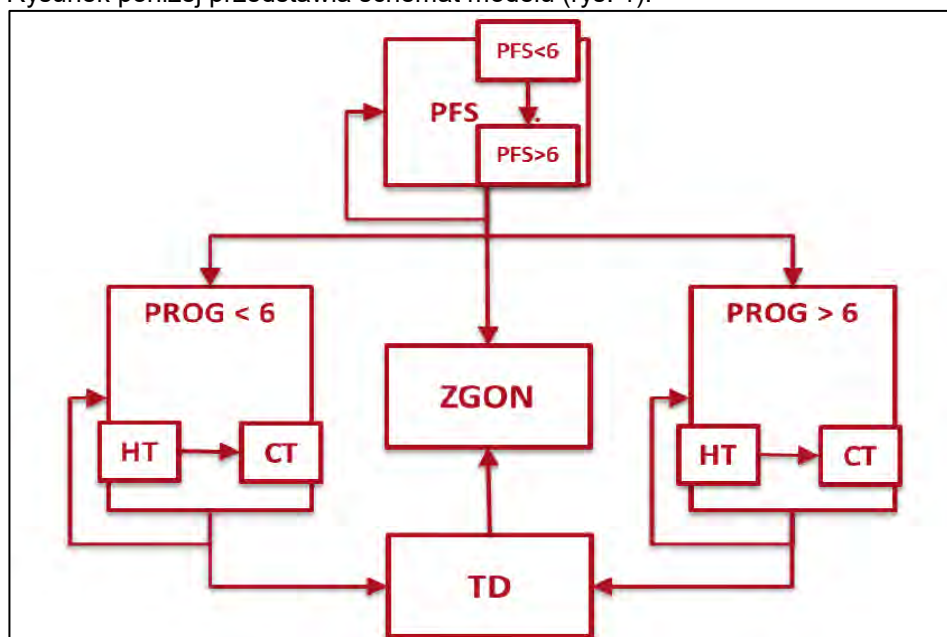
- leczenie hormonalne w 2 linii i kolejnych liniach (HT),
- chemioterapia w 2 linii i kolejnych liniach (CT),
- Faza terminalna choroby nowotworowej (TD),
- Zgon.

W analizowanym modelu założono progresywny charakter chorobowy, dopuszczając jedynie przejścia do bardziej zaawansowanego stanu lub pozostanie w aktualnym stanie, bez możliwości regresji stanu klinicznego.

Stanem wejściowym w modelu, jest stan PFS. Pacjent w stanie PFS stosuje terapię przedoperacyjną i/lub uzupełniającą po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy. W stanie PFS pacjent może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby lub do chwili przejścia do stanu ZGON. Wystąpienie progresji zostało opisane dwoma stanami: PFS < 6 i PFS > 6. Stan PFS < 6 jest to stan, który obejmuje okres od początku horyzontu czasowego do 6 miesięcy. Jeśli w tym czasie wystąpi progresja choroby chora przechodzi do stanu PROG < 6. Po 6 miesiącach bez progresji choroby, chora przechodzi do stanu PFS > 6. Stan PFS > 6 jest to stan obejmujący okres od 6 miesiąca do końca horyzontu czasowego analizy. W przypadku progresji chore ze stanu PFS > 6 przechodzą do stanu PROG > 6. W stanie progresji pacjent może otrzymuje kontynuacji terapii hormonalnej (HT) lub chemioterapii (CT) w 2. i kolejnych liniach leczenia. Pacjent może pozostać w stanach PROG < 6 i PROG > 6 albo przejść do terminalnej fazy choroby nowotworowej (TD).

Stanem końcowym (pochłaniającym) w modelu jest stan ZGON. Do stanu tego mogą przejść chore ze stanu TD lub stanu PFS.

Rysunek poniżej przedstawia schemat modelu (rys. 1).



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowotnymi w modelu określono w oparciu o dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS), pochodzące z badania BOLERO-2 (publikacje Piccart 2014 i Beck 2014).

Prawdopodobieństwo pozostania pacjentów w stanie PFS, stosujących EVE+EXE zostało obliczone na podstawie danych z publikacji Beck 2014 (krzywa Kaplan–Meier dla PFS u pacjentów w I linii leczenia po progresji lub niepowodzeniu stosowania niesteroidowych inhibitorów aromatazy) do których dopasowano

parametryczny rozkład prawdopodobieństwa (funkcja logarytmiczno-normalna) i dokonano ekstrapolacji krzywej PFS na horyzont uwzględniony analizie ekonomicznej wnioskodawcy, natomiast w przypadku prawdopodobieństwa PFS dla pacjentów stosujących EXE+PLC, ustalono korzystając z zależności opisanej wzorem: $PFS_{EXE}(t) = (PFS_{EVE+EXE}(t))^{1/HR}$.

Prawdopodobieństwo zgonu pacjentów stosujących EXE+PLC zostało obliczone, poprzez dopasowanie parametrycznego rozkładu prawdopodobieństwa do danych z publikacji Piccart 2014 (krzywa Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z populacji ogólnej, niezależnie od linii leczenia).

Ustalając prawdopodobieństwo zgonu dla pacjentów stosujących EVE+EXE w związku z brakiem danych dotyczących przeżycia całkowitego w populacji docelowej tj. 1. linii leczenia po niepowodzeniu terapii adjuwantowej, wnioskodawca założył, że istnieje związek pomiędzy PFS (z publikacji Beck 2014) a OS w populacji docelowej. Oszacowano w ten sposób HRos w populacji docelowej według metody opisanej w publikacji Miksad 2008. Następnie odtworzono funkcję przeżycia całkowitego dla ramienia EVE+EXE przy wykorzystaniu zależności opisanej wzorem $OS_{EVE+EXE}(t) = (OS_{EXE}(t))^{HR_{OS}}$.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich:

- koszty leczenia w I linii po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, w tym:

koszty leków: ewerolimus, eksemestan,

koszty podania leków,

koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

- koszty leczenia w II oraz kolejnych liniach leczenia, w tym:

koszty leków: koszty kontynuowania terapii hormonalnej, koszty chemioterapii,

koszty podania leków,

koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

- koszty leczenia wspomagającego (w tym koszt rehabilitacji, koszt opieki psychologa, koszt leczenia przeciw bólowego, koszt teloradioterapii paliatywnej, koszt leczenia żywieniowego, koszt pobytu w domu pomocy społecznej, hospicjum i oddziale szpitalnym);
- koszt leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej.

W analizie nie uwzględniono działań niepożądanych. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych.

W analizie uwzględniono zaproponowany dla preparatu Afinitor instrument podziału ryzyka (Opis w Rozdziale „3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania”).

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność stanów zdrowia określono na podstawie badań *Alba 2013, Benedict 2009, Brown 1998, Brown 2001, Das 2013, Elkin 2004, Frias 2010, Jones 2004, Lazzaro 2013, Le 2009, Li 2001, Lloyd 2006, Lopes 2013, Montero 2012* oraz *Verma 2005*. Z wartości podanych w powyższych publikacjach odpowiadających poszczególnym stanom wyznaczono średnią arytmetyczną.

W modelu przyjęto, że najwyższą użyteczność mają chore w stanie PFS (odpowiednio w podstanie PFS > 6 użyteczność wynosi 0,7973, natomiast w podstanie PFS < 6 wynosi 0,7153). Po progresji użyteczność obniża się, jednak założono, że chore które kontynuują leczenie hormonalne mają w tym czasie wyższą użyteczność, niż chore które stosują chemioterapię (użyteczność dla pacjentek stosujących chemioterapię wynosi 0,4530, natomiast stosujących nadal hormonoterapię 0,7153). W stanie terminalnej choroby nowotworowej (TD) użyteczność spada do 0,1850.

Dyskontowanie

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

Analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ następujących parametrów: względna intensywność dawki, powierzchnia ciała kobiet po menopauzie, koszt punktu za ambulatoryjną opiekę specjalistyczną (AOS), rehabilitację leczniczą (RHB), opiekę psychiatryczną i leczenie uzależnień (PSY), koszt świadczenia w hospicjum domowym, koszt świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym, koszt żywienia dojelitowego w warunkach domowych, długość trwania fazy terminalnej choroby

nowotworowej, częstość monitorowania w cyklu (hormonoterapia, chemioterapia) z i poza scyntyografią kości, ocena PFS, uwzględnienie stanu TD (terminalna choroba nowotworowa), koszt leczenia wspomagającego, limit finansowania dla preparatu Afinitor, jakość życia, stopa dyskontowa, horyzont czasowy (18 miesięcy, 20 lat i 30 lat) oraz modelowano PFS, OS za pomocą rozkładu log-logistyczny i Weibulla.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w tabeli 52 str 90-91.

Tabela 24. Dane wejściowe do modelu przekazanego przez Wnioskodawcę

Parametr	Wartość			Źródło
Charakterystyka początkowa pacjentów				
Powierzchnia ciała	1,85 m ²			U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data (children) NHANES 2005–2006 data (adults)
Czas leczenia i dawka				
Dawkowanie schematu EVE+EXE Zalecana dawka dobową Rzeczywista dawka dobową	10,00 + 25,00 7,60 + 24,50			Chpl Afinitor, Rugo 2012
Dawkowanie schematu EXE Zalecana /Rzeczywista dawka dobową	25,00			Chpl Symex
Schematy wielolekowe	Tabela 8. „Dawkowanie technologii medycznych stosowanych w ramach schematów wielolekowych chemioterapii uwzględnionych w analizie”, str 31 AE			PUO 2013, Strona internetowa Cancer Network, Strona internetowa Avon NHS
Leki stosowane w monoterapii	Tabela 7. „Dawkowanie technologii medycznych stosowanych w ramach monoterapii”, str 29 AE			Chpl Zom kos, Chpl Xeloda, Chpl Bonafos, Chpl Pamidronat Medac, Chpl Taxotere, Chpl Doxorubicin Teva, Chpl Gemcitabine Accord, Chpl Paclitaxel Cabi, Chpl Vinore bine Strides, Chpl Nave bine, PUO 2013, WHO (DDD)
Odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w II linii leczenia w ramach hormonoterapii	Technologia medyczna	PROG < 6	PROG > 6	Wyniki badania ankietowego wśród 3 ekspertów
	Fulwestrant	86,36%	85,71%	
	Octan megestrolu	0,00%	2,38%	
	Tamoksyfen	13,64%	11,90%	
Odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w II linii leczenia w ramach chemioterapii	Tabela 16. „Odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w II linii leczenia w ramach chemioterapii” str 38 AE			Wyniki badania ankietowego wśród 3 ekspertów
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przyjęte w analizie podstawowej				
HR dla PFS (w ocenie lokalnej)	0,32			Publ kacja Beck 2014
Prawdopodobieństwo pozostania w stanie PFS u pacjentów stosujących EVE+EXE	Lognormalny model przeżycia			parametryczny model przeżycia dopasowany do indywidualnych danych pacjentów stosujących EVE+EXE na podstawie publikacji Beck 2014
Prawdopodobieństwo pozostania w stanie PFS u pacjentów stosujących EXE	$PFS_{EXE}(t) = (PFS_{EVE+EXE}(t))^{1/HR}$			Założenie wnioskodawcy
Estymacja HR dla OS na podstawie PFS (z publ kacji Beck 2014)	HR _{OS} =0,65			M ksad 2008
Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów stosujących EXE	Lognormalny model przeżycia			parametryczny model przeżycia dopasowany do indywidualnych danych pacjentów stosujących EXE na podstawie publikacji Piccart 2014
Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów stosujących EVE+EXE	$OS_{EVE+EXE}(t) = (OS_{EXE}(t))^{HR}$			Założenie wnioskodawcy
Użyteczność stanów zdrowia				
Wartości użyteczności odpowiadające stanom uwzględnionym w modelu	Stan	Podstan	Wartość użyteczności	Średnia z badań Alba 2013, Benedict 2009, Brown 1998, Brown 2001, Das 2013, E kin 2004, Frias 2010, Jones 2004, Lazzaro 2013, Le 2009, Li 2001, Lloyd 2006, Lopes 2013, Montero 2012 oraz Verma 2005
	PFS	PFS < 6	0,7153	
		PFS > 6	0,7973	
	PROG < 6	HT	0,7153	
		CT	0,4530	
	PROG > 6	HT	0,7153	
		CT	0,4530	
	TD		0,1850	
ZGON		0,0		
Koszty leczenia (zł)				

Parametr	Wartość			Źródło
Afinitor 5 mg (30 tabl.), bez RSS Afinitor 5 mg (30 tabl.), z RSS				Dane wnioskodawcy
Afinitor 10 mg (30 tabl.), bez RSS Afinitor 10 mg (30 tabl.), z RSS				Dane wnioskodawcy
Koszt za 1 mg Afinitor 5 mg bez RSS/ z RSS Afinitor 10 mg bez RSS/ z RSS Afinitor 5m/10 mg bez RSS/ z RSS				Dane wnioskodawcy
Miesięczny koszt perspektywa NFZ i wspólna Afinitor 5 mg bez RSS/ z RSS Afinitor 10 mg bez RSS/ z RSS Afinitor 5m/10 mg bez RSS/ z RSS				Dane wnioskodawcy, założenia własne
Miesięczny koszt EXE w monoterapii Perspektywa NFZ Perspektywa wspólna	67,85 81,58			ChPL Symex, Obwieszczenie MZ z dnia 28 lutego 2016 roku w sprawie leków refundowanych (...)
Miesięczny koszt II i kolejnych linii hormonoterapii		PROG<6	PROG>6	Założenia własne, Wyniki badania ankietowego wśród 3 ekspertów, Obwieszczenie MZ z dnia 28 lutego 2016 roku w sprawie leków refundowanych (...)
	Perspektywa NFZ	4042,25	3894,80	
	Perspektywa wspólna	4042,53	3894,93	
Miesięczny koszt II i kolejnych linii leczenia chemioterapii	Perspektywa NFZ i wspólna	PROG<6	PROG>6	Założenia własne, Wyniki badania ankietowego wśród 3 ekspertów, Obwieszczenie MZ z dnia 28 lutego 2016 roku w sprawie leków refundowanych (...)
		1 554,08	1 508,21	
Miesięczny koszt leczenia wspomagającego Perspektywa NFZ Perspektywa wspólna	206,48 214,88			Założenia własne, Wyniki badania ankietowego wśród 3 ekspertów, Obwieszczenie MZ z dnia 28 lutego 2016 roku w sprawie leków refundowanych (...)
Koszt leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej Perspektywa NFZ Perspektywa wspólna	4 120,99 4 883,64			Założenia własne, Wyniki badania ankietowego wśród 3 ekspertów,
Koszt podania leków	Kategoria kosztowa		Koszt podania	Założenia własne, Wyniki badania ankietowego wśród 3 ekspertów, Zarządzenie nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
	Leki stosowane w I linii - EXE, EVE		0,00	
	Leki stosowane w chemioterapii - doksorubicyna, paklitaksel, docetaksel i in.		150,74	
	Leki stosowane w chemioterapii - winorelbina		452,21	
	Leki stosowane w hormonoterapii - tamoksifen, octan megestrolu		0,00	
	Leki stosowane w hormonoterapii - fulwestrant		113,05	
	Leczenie wspomagające Kwas zoledronowy, pamidronowy, klodronowy		0,00	
	Leczenie terminalnej fazy choroby nowotworowej Morfina, fentanyl		0,00	
Miesięczny koszt diagnostyki i monitorowania w ramieniu EVE+EXE	221,00			Wartość punktową rocznego przyjęto na poziomie ryczaftu dla programu lekowego „Leczenie raka piersi” z zastosowaniem substancji czynnych: trastuzumab, lapatynib i kapecytabina
Koszt w cyklu (hormonoterapia)	110,28			NCCN 2014, Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
Koszt w cyklu (chemioterapia)	178,11			

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wnioskodawca wyniki analizy ekonomicznej przedstawił uwzględniając trzy przypadki:

- stosowany jest lek Afinitor 5 mg i 10 mg w proporcjach danych udziałem rynkowym tych leków (wariant podstawowy),
- stosowany jest tylko lek Afinitor 5 mg,
- stosowany tylko lek Afinitor 10 mg.

➤ Wyniki analizy kosztów-efektywności w perspektywie NFZ

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej dla porównania terapii EVE+EXE vs EXE dla wnioskowanej populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ

	EVE+EXE			EXE
	Afinitor 5 mg i 10 mg	Afinitor 5 mg	Afinitor 10 mg	
QALY	2,91			1,77
Koszty z RSS				69 107,28
Koszty bez RSS	316 076,69	412 236,59	305 708,33	69 107,28
Wynik inkrementalny (QALY)	1,14			
Wynik inkrementalny z RSS (koszty)				n.d
Wynik inkrementalny bez RSS (koszty)	246 969,41	343 129,30	236 601,05	n.d
ICUR z RSS				n.d
ICUR bez RSS	216 012,94	216 012,94	206 944,20	n.d

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ewerolimusu (5 mg i 10 mg) + eksemestanu w miejsce eksemestanu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ewerolimus (5 mg i 10 mg) + eksemestan vs eksemestan wyniósł 216 012 () PLN/QALY odpowiednio w wariantach bez RSS i z RSS. Wartość uwzględniająca i nieuwzględniająca RSS znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

➤ Wyniki analizy kosztów-efektywności w perspektywie NFZ + pacjent

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej dla porównania scenariusza istniejącego i nowego dla pacjentów pediatrycznych w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ + pacjent.

	EVE+EXE			EXE
	Afinitor 5 mg i 10 mg	Afinitor 5 mg	Afinitor 10 mg	
QALY	2,91			1,77
Koszty z RSS				70 581,87
Koszty bez RSS	316 779,48	412 939,38	306 411,12	70 581,87
Wynik inkrementalny (QALY)	1,14			
Wynik inkrementalny z RSS (koszty)				n.d
Wynik inkrementalny bez RSS (koszty)	246 197,61	342 357,50	235 829,25	n.d
ICUR z RSS				n.d
ICUR bez RSS	215 337,88	299 444,57	206 269,14	n.d

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ewerolimusu (5 mg i 10 mg) + eksemestanu w miejsce eksemestanu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ewerolimus (5 mg i 10 mg) + eksemestan vs eksemestan wyniósł 215 337 () PLN/QALY odpowiedniow wariancie bez RSS i z RSS. Wartość uwzględniająca i nieuwzględniająca RSS znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 27. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS.

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Afinitor 5mg	Afinitor 10mg	Afinitor 5mg	Afinitor 10mg
Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy	5 709,82 ()	7 632,59 ()	5 748,21 ()	7 683,90 ()

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

Afinitor 5mg

- 5 709,82 PLN () PLN z RSS) z perspektywy NFZ oraz 5 748,21 PLN () PLN z RSS) z perspektywy wspólnej.

Afinitor 10mg

- 7 632,59 PLN () PLN z RSS) z perspektywy NFZ oraz 7 683,90 PLN () PLN z RSS) z perspektywy wspólnej.

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto przedstawionej we wniosku refundacyjnym.

Komentarz AOTMiT: Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne (BOLERO-2 publikacja Beck 2014), dowodzące wyższości terapii EVE+EXE nad EXE, w związku z czym w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art.13 ust.3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ zmiany parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki w analizie podstawowej na ostateczny wynik analizy, tj. testowano: zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych, horyzont czasowy, dawkowanie leków podawanych w ramach schematu EVE+EXE, zakres zmienności dla powierzchni ciała, zakres zmienności dla długości terminalnej fazy choroby nowotworowej, oszacowania jakości życia, estymowano parametry funkcji przeżycia całkowitego na podstawie krzywej Kaplana-Meiera.

Parametry, których zmiana wpływa na co najmniej +/-20% zmianę wartości ICUR względem wyniku z analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Parametry, których zmiana powoduje +/-20% zmianę ICUR względem wyniku z analizy podstawowej. Wyniki dla wariantu - Afinitor 5 mg i 10 mg (w nawiasach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS)

¹ 125 955 PLN

Zmieniony parametr	Wartość zmienionego parametru	Zmiana wyniku względem wyniku z analizy podstawowej
Perspektywa NFZ + pacjent		
Horyzont czasowy	18 miesięcy	343,01% ()
Stopa dyskonta	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów	-25,85% ()
RDI dla EWE w ramieniu EWE+EXE	1	28,87% ()
Metoda estymacji HR	na podstawie publikacji Sherill 2008 – wartość $HR_{OS}=0,79$	46,63% ()
Metoda estymacji HR	na podstawie publikacji Templeton 2015 – wartość $HR_{OS}=0,74$	27,83% ()
Rozkład OS	Rozkład weibulla	34,08% ()
Perspektywa NFZ		
Horyzont czasowy	18 miesięcy	342,43% ()
Stopa dyskonta	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów	-25,85% ()
RDI dla EWE w ramieniu EWE+EXE	1	28,78% ()
Metoda estymacji HR	na podstawie publikacji Sherill 2008 – wartość $HR_{OS}=0,79$	46,71% ()
Metoda estymacji HR	na podstawie publikacji Templeton 2015 – wartość $HR_{OS}=0,74$	27,88% ()
Rozkład OS	Rozkład weibulla	34,15% ()

Największy wzrost wartości ICUR (do około 955 tys. PLN/QALY i () tys. PLN/QALY odpowiednio w wariancie bez RSS i z RSS) zaobserwowano przy skróceniu horyzontu czasowego analizy ekonomicznej do 18 miesięcy, czyli do horyzontu odpowiadającemu okresowi obserwacji chorych z badania BOLERO-2. Porównywalny horyzont przyjęto w analizie ekonomicznej Diaby 2014. Autorzy analizy ekonomicznej Diaby 2014 przyjęcie horyzontu 28 miesięcznego, uargumentowali niepewnością do przekładania efektu PFS na OS (zgodnie z wynikami odnoszącymi się do OS, zamieszczonymi w publikacji Piccart 2014).

Kolejnymi parametrami powodującymi istotny wzrost wartości ICUR, były: względna intensywność dawki (RDI dla EWE w ramieniu EWE+EXE), metoda estymacji HR dla OS, stopy dyskontowe oraz modelowanie OS za pomocą rozkładu Weibulla.

Modelowanie OS na podstawie rozkładu Weibulla było wykorzystane w analizie ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę do oceny NICE (NICE 2013 oraz w analizie ekonomicznej Afinitor 2013). Wybór rozkładu Weibulla, pomimo gorszego dopasowania do wykresu Kplana-Meiera według kryterium informacyjne Akaike (AIC), uzasadniony był opinią ekspertów klinicznych sugerujących, że rozkład Weibulla lepiej odpowiada problemowi zdrowotnemu.

Zmiana jednego parametru (stopy dyskontowe - 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów), powodowała zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji nieopłacalnej ($ICUR > 3 \times PKB$ per capita) EVE+EXE w porównaniu z EXE staje się interwencją opłacalną ($ICUR > 3 \times PKB$ per capita).

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 15%. Wnioskowanie to jest jednakowe dla wersji z RSS oraz wersji bez RSS, a także niezależne od przyjętej ceny jednostkowej leku EVE.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała dużą wrażliwość modelu w odniesieniu do zmiany kluczowych parametrów analizy (metody estymacji HR dla OS oraz modelowanie OS).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	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	Patrz rozdział AWA „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Nie odnaleziono publikacji z badania BOLERO-2, która przedstawiałaby wyniki dotyczące przeżycia całkowitego – OS w populacji docelowej, tj. I linia leczenia, u chorych, u których stwierdzono nawrót po stosowaniu niesteroidowych inhibitorów aromatazy w ramach terapii uzupełniającej. Na podstawie badania BOLERO-2 (publikacja Beck 2014) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy odnośnie wyników dotyczących oceny jakości życia chorych oraz wykazano istotną statystycznie przewagę EVE+EXE pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), w porównaniu do monoterapii EXE w populacji docelowej.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	W analizie ekonomicznej przyjęto 25-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności. Mediana wieku pacjentów rozpoczynających leczenie wynosi 62 i 61 lat odpowiednio w grupie EXE+EVE i EXE w monoterapii (publikacja Beck 2014 z badania BOLERO-2). Dane na temat przeżycia w modelu wnioskodawcy wskazują, że po 25 latach zmarło 96,15% pacjentów w ramieniu EXE+EVE oraz 98,96% w ramieniu EXE. W sytuacji braku opublikowanych wyników dotyczących przeżycia całkowitego – OS w populacji docelowej, tj. I linia leczenia, u chorych, u których stwierdzono nawrót po stosowaniu niesteroidowych inhibitorów aromatazy w ramach terapii uzupełniającej, braku istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym w populacji ogólnej (niezależnie od linii leczenia) oraz zastrzeżeń związanych z przyjętą metodologią modelowania OS przyjęcie dożywności horyzontu czasowego jest obciążone zbyt dużą niepewnością.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości. Przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości pozwoliłoby oszacować prawdopodobieństwo koszt-efektywności. Zgodnie z wytycznymi AOTM (Rozdział „Analiza wrażliwości i ocena niepewności wyników”) zalecane jest przeprowadzenie przynajmniej prostej analizy wrażliwości jedno- i wielokierunkowej, natomiast podmiot odpowiedzialny przedstawił jedynie prostą analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

Ograniczenia według wnioskodawcy z 2015 roku

- „Przyjęto, że uwzględnione w modelu druga i trzecia linia leczenia nie będą miały wpływu na PFS i OS prezentowany w Analizie klinicznej (jedynie dane z badań klinicznych uwzględnionych w Analizie klinicznej posłużyły do modelowania wyników zdrowotnych w modelu)”.
- „Przyjęto założenie, że HR dla OS można oszacować na podstawie danych dotyczących PFS z badania BOLERO-2. Oszacowanie HR dla OS wykonano za pomocą metod z publikacji badań do oceny związku pomiędzy OS i PFS w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Należy zauważyć, że populacja uwzględniona w przeglądzie jest szersza od populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym, co może wiązać się z wzrostem niepewności wyników. Do ryzyka związanego z uwzględnieniem oszacowanych parametrów odniesiono się w analizie wrażliwości”.
- „Długość terminalnej fazy choroby nowotworowej oszacowano na podstawie danych otrzymanych od ekspertów klinicystów. Na podstawie opinii ekspertów oszacowano także długość hormonoterapii po progresji choroby”.
- „W ramach przeglądu systematycznego do jakości życia odnaleziono łącznie 22 badania, w których przedstawiono jakość życia odpowiadającą stanom zdrowia uwzględnionym w niniejszej analizie. W związku z tym, że przy tak dużej liczbie publikacji nie możliwe jest wyłonienie badania, które byłoby jednoznacznie lepsze od pozostałych (w kryteriach takich jak zgodność populacji w badaniu z populacją docelową, metodyka analizy, liczebność próby użytej do oszacowania populacji), dane dotyczące jakości życia oszacowano poprzez uśrednienie wartości z publikacji wykorzystujących metodę loterii (ang. Standard Gamble). Wybrano badania wykorzystujące tę metodę, która była stosowana najczęściej w odnalezionych publikacjach”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego preparatu Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami RCT BOLERO-2 wykazującymi przewagę EVE+EXE nad EXE w zakresie PFS w populacji docelowej.

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany i dostosowany do sposobu finansowania programu lekowego. Struktura modelu wydaje się dobrze odwzorowywać progresywny przebieg choroby oraz możliwe opcje terapeutyczne, aczkolwiek należy podkreślić brak bezpośredniego przejścia ze stanu progresji choroby do stanu zgon w strukturze modelu wnioskodawcy.

Uzasadnienie do wyboru komparatora i długości przyjętego horyzontu analizy zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

Kluczowym założeniem analizy ekonomicznej jest przełożenie wartości parametru PFS na OS w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Przyjęcie powyższego założenia pozwoliło wnioskodawcy oszacować HR dla OS w populacji docelowej na podstawie HR dla PFS z badania BOLERO-2, pomimo braku różnicy istotnej statystycznie dla OS między EVE+EXE a EXE stosowanym w monoterapii w populacji ogólnej.

Przełożenie wartości parametru PFS na OS przeprowadzono w oparciu o równania regresji zamieszczone w publikacji Miksad 2008. Autorzy publikacji Miksad 2008 opisali korelację między PFS a OS u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi leczonych chemioterapią opartą na taksanach i antracyklinach a nie hormonoterapią.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Z uwagi na przecięcie się krzywych Kaplana-Meiera dla OS przedstawione w publikacji Piccart 2014, metodologia obliczania prawdopodobieństwa zgonu przyjęta przez wnioskodawcę cechuje dużą niepewność.

Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie całkowite (OS) u pacjentów w populacji docelowej leczonych ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestanem.

Wnioskodawca modelując PFS przyjął założenie proporcjonalnego hazardu, zgodnie z którym ryzyko progresji w grupie pacjentek leczonych EXE stanowi zależność ryzyka w grupie pacjentek leczonych EXE+EVE oraz stałego w czasie hazardu względnego między grupami ($PFS_{EXE}(t) = (PFS_{EVE+EXE}(t))^{1/HR}$).

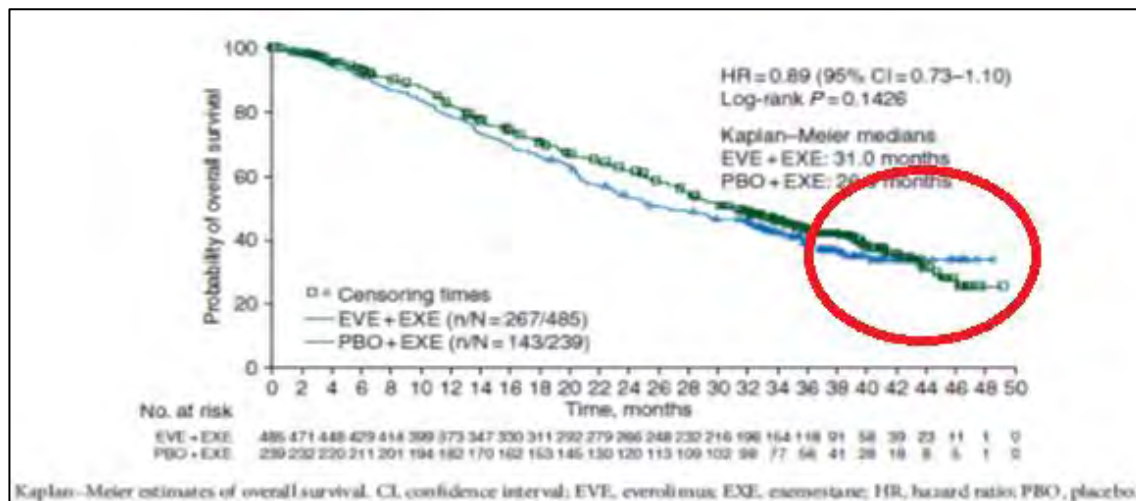
Według analityków AOTMiT należałoby przetestować (przynajmniej w ramach analizy wrażliwości) modelowanie PFS poprzez dopasowanie parametrycznych rozkładów prawdopodobieństwa niezależne do danych z krzywej Kaplana-Meiera dla pacjentek stosujących EXE+EVE i EXE.

Modelowanie OS zostało przeprowadzone przez wnioskodawcę analogicznie jak w przypadku modelowania PFS tzn. przyjęto założenie proporcjonalnego hazardu oraz dodatkowo przyjęto założenie o korelacji PFS z OS u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi.

Należy zwrócić uwagę, że założenie proporcjonalnego hazardu wprowadza stałą w czasie wartość HR wiążącą obie krzywe OS, czyli ryzyko zgonu pacjentek stosujących EVE+EXE stanowi zależność ryzyka zgonu pacjentek stosujących EXE w monoterapii i hazardu względnego ($OS_{EVE+EXE}(t) = (OS_{EXE}(t))^{HR_{OS}}$).

Analizując wykres krzywych Kaplana-Meiera dla OS z publikacji Piccart 2014 (patrz Rysunek 2), należy zwrócić uwagę, że krzywe dla EXE+EVE i EXE krzyżują się mniej więcej w 43 miesiącu i zmieniają swój bieg kontynuując ten trend do końca okresu obserwacji, według analityków AOTMiT fakt przecięcia się krzywych OS podważa założenie o proporcjonalności hazardów i przyjętą przez wnioskodawcę metodologię obliczania prawdopodobieństwa zgonu.

Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS w populacji ogólnej. Zieloną linią oznaczono prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek stosujących EVE+EXE. Niebieską linią oznaczono prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek stosujących EXE.



Wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w Rozdziale „5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości”.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca w ramach walidacji modelu przeprowadził walidację wewnętrzną i konwergencji. Walidacja wewnętrzna polegała na analizie wszystkich danych wejściowych do modelu pod kątem poprawności generowanych wyników oraz wprowadzaniu do modelu wartości skrajnych i oceny czy nie generuje to błędów.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji, polegającą na odniesieniu się do wyników dwóch odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (Xie 2015, Diaby 2014). W Tabeli 30 przedstawiono zestawienie głównych założeń modelu ekonomicznego Xie 2015 i Diaby 2014.

Według wnioskodawcy wyniki analiz Xie 2015 i Diaby 2014 trudno odnieść do niniejszej analizy z uwagi na rozbieżności w metodyce (horyzont czasowy, uwzględnione w modelu stany oraz podejście do modelowania).

Tabela 30. Podstawowe założenia analizy ekonomicznych uwzględnionych w walidacji zewnętrznej wnioskodawcy.

Analiza ekonomiczna	Porównane interwencje	Populacja	horyzont	Metodyka
Xie 2015	EVE+EXE vs eksemestan, fulwestrant i tamoksyfen	Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, u których doszło do nawrotu po leczeniu niesteroidowymi inhibitorami aromatazy	10 lat	3-stanowy model markova, skuteczność kliniczna na podstawie badania BOLERO-2, Ryzyko progresji i zgonu odpowiednio na podstawie danych z publikacji Baselga 2012 i Piccart 2014
Diaby 2014	EVE+EXE vs eksemestan	Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, u których doszło do nawrotu bez względu na zastosowaną wcześniej linię leczenia (zgodnie z publikacją Baselga 2012)	120 tygodni	3-stanowy model markova, skuteczność kliniczna na podstawie badania BOLERO-2, uwzględniono tylko PFS W analizie uwzględniono tylko PFS, ze względu na fakt, że różnica median długości życia wśród chorych z obu grup była nieistotna statystycznie

Wnioskodawca nie zidentyfikował opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorem. Ponadto nie przedstawił informacji o próbie przeprowadzenia walidacji zewnętrznej zgodnie z „zasadami dobrej praktyki” zamieszczonymi w wytycznych AOTM z 2009.

W ramach walidacji konwergencji należałoby się odnieść do założeń analizy ekonomicznej dla preparatu Afinitor ocenianej przez NICE (NICE 2013 TA295) oraz ocenianej przez AOTM w 2013 (AWA nr AOTM-OT-4351-9/2013). Poniżej przedstawiono zestawienie głównych założeń modelu ekonomicznego ocenionego przez NICE (TA295) i AOTM w 2013.

Tabela 31. Podstawowe założenia analizy ekonomicznej dla preparatu Afinitor ocenianej przez NICE i AOTM.

Analiza ekonomiczna	Porównane interwencje	Populacja	horyzont	Metodyka i wyniki
NICE 2013 (TA295)	EVE+EXE vs eksemestan, fulwestrant, tamoksyfen i chemioterapia	Populacja ogólna (zgodnie z publikacją Baselga 2012)	10 lat	3-stanowy model markova, skuteczność kliniczna na podstawie badania BOLERO-2, (niepełne dane dla OS, PFS na podstawie publikacji Baselga 2012, Piccart 2012) Model ekonomicznym mediana OS wyniosła 45.8 miesięcy dla EVE+EXE oraz 28.9 miesięcy dla EXE
Afinitor 2013	EVE+EXE vs eksemestan, fulwestrant	Populacja ogólna (zgodnie z publikacją Baselga 2012)	20 lat	3-stanowy model markova, skuteczność kliniczna na podstawie badania BOLERO-2 (niepełne dane dla OS, PFS na podstawie publikacji Baselga 2012, Piccart 2012) W podstawowym wariantcie analizy wykorzystano modele przeżycia Weibulla dla PFS i OS, dopasowane – niezależnie dla obu ramion leczenia – do obserwowanych danych z badania BOLERO-2 W modelu ekonomicznym mediana OS wyniosła 37,6 miesięcy dla EVE+EXE oraz 27,7 miesięcy dla EXE. Odsetki przeżyć po 20 latach wynosiły <1% w

				obu ramionach
--	--	--	--	---------------

Ogólna struktura modelu jest zbliżona do struktury modelu ekonomicznego dla preparatu Afinitor przekazanego do AOTM w 2013 oraz modelu ekonomicznego dla preparatu Afinitor ocenianego przez NICE w 2013. W powyższych modelach zastosowano trójstanowy model markowa (okres wolny od progresji choroby, okres po progresji choroby i zgon). Wszyscy pacjenci włączani są do modelu w stanie PFS, po czym w każdym następnym miesiącu istnieje prawdopodobieństwo pogorszenia stanu zdrowia (możliwość przejścia ze stanu PFS do zgon, ze stanu PFS do progresji oraz ze stanu progresja do zgon) lub pacjenci mogą pozostać w stanie PFS.

Dodatkowo uwzględniono utratę użyteczności oraz koszty leczenia związane z wystąpieniem działań niepożądanych 3-4 stopnia. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń zaczerpnięto z badania BOLERO-2 (Basel 2012, Piccart 2012), a wartości redukcji użyteczności przyjęto z badania Lloyd 2006.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Brak obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca przedstawił jedno randomizowane badanie kliniczne BOLERO-2 wykazujące istotną statystycznie przewagę ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestaniem nad eksemestaniem stosowanym w monoterapii w zakresie PFS oraz nie wykazujące istotnej statystycznie różnicy odnośnie wyników dotyczących oceny jakości życia w populacji docelowej (tj.: I linia leczenia, u chorych, u których stwierdzono nawrót po stosowaniu niesteroidowych inhibitorów aromatazy w ramach terapii uzupełniającej). Nie odnaleziono publikacji z badaniu BOLERO-2, która przedstawiałaby wyniki dotyczące przeżycia całkowitego – OS w populacji docelowej. W publikacji Piccart 2014 do badania BOLERO-2 zamieszczono wyniki świadczące o braku istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym w szerszej populacji chorych, niezależnie od linii leczenia.

Model wydaje się być poprawnie skonstruowany i dostosowany do sposobu finansowania programu lekowego. Struktura modelu wydaje się dobrze odwzorowywać progresywny przebieg choroby oraz możliwe opcje terapeutyczne, aczkolwiek należy podkreślić brak bezpośredniego przejścia ze stanu progresji choroby do stanu zgon w strukturze modelu wnioskodawcy.

Kluczowym założeniem analizy ekonomicznej jest przełożenie wartości parametru PFS na OS w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Przyjęcie powyższego założenia pozwoliło wnioskodawcy oszacować HR dla OS w populacji docelowej na podstawie HR dla PFS z badania BOLERO-2, pomimo braku różnicy istotnej statystycznie dla OS między EVE+EXE a EXE stosowanym w monoterapii w populacji ogólnej.

Z uwagi na przecięcie się krzywych Kaplana-Meiera dla OS przedstawione w publikacji Piccart 2014, metodologia obliczania prawdopodobieństwa zgonu przyjęta przez wnioskodawcę cechuje dużą niepewność.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ewerolimusu (5 mg i 10 mg) + eksemestanu w miejsce eksemestanu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR (z perspektywy NFZ) dla porównania ewerolimus (5 mg i 10 mg) + eksemestan vs eksemestan wyniósł 215 337 () PLN/QALY odpowiednio w wariancie bez RSS i z RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 216 012 () PLN/QALY odpowiednio w wariancie bez RSS i z RSS. Wartość uwzględniająca i nieuwzględniająca RSS znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała dużą wrażliwość modelu w odniesieniu do zmiany kluczowych parametrów analizy (metody estymacji HR dla OS oraz modelowanie OS).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Afinitor® (ewerolimus w dwóch prezentacjach: Afinitor® tabletki 5 mg, 30 tabl. oraz Afinitor® tabletki 10 mg, 30 tabl.) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, finansowanego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego.”

Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy pacjenta.

Horizont czasowy

Trzyletni horyzont czasowy (od początku stycznia 2016 r. do końca grudnia 2018 r.).

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której ewerolimus nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy podawanym w ramach terapii uzupełniającej stosowane są eksemestan, fulwestrant oraz tamoksyfen. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w ramach programu lekowego w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w terapii uzupełniającej. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej (1086.0, Ewerolimus).

Dodatkowe założenia wnioskodawcy:

- W analizie przyjęto, iż koszty leczenia pierwszej linii występują do czasu progresji choroby. Następnie chory leczony jest kolejnymi liniami leczenia.
- W obliczeniach analizy uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka, w ramach której podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się, że [REDAKCYJNE]
- [REDAKCYJNE]

- Prognozowane rozpowszechnienie technologii wnioskowanej przyjęto w oparciu o opinie ekspertów (na poziomie 43% w pierwszym roku, 57% w drugim roku oraz 67% w trzecim roku finansowania). Przyjęto ponadto, że udział w rynku poszczególnych komparatorów zmieni się proporcjonalnie do ich obecnego udziału w rynku.

Tabela 32. Udziały w rynku technologii medycznych uwzględnionych w analizie

Technologia medyczna	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
EVE+EXE	0%	0%	0%	43%	57%	67%
EXE	31%	31%	31%	18%	13%	10%
FULV	31%	31%	31%	18%	13%	10%
TAM	38%	38%	38%	21%	16%	13%

- W ramach analizy wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: parametrów populacyjnych, rozpowszechnienia stosowania technologii wnioskowanej, kluczowych parametrów testowanych w ramach Analizy ekonomicznej, długości median PFS dla FULV oraz TAM, modelowania rozkładu PFS dla FULV oraz TAM.
- Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego modelowania kosztów do progresji choroby oraz po progresji choroby (na podstawie modelowania PFS) w horyzoncie 3 letnim. W analizie uwzględniono, że chorzy będą rozpoczynali terapię w kolejnych miesiącach roku zgodnie z trendem założonym przez wnioskodawcę (udziały chorych rozpoczynających terapię w kolejnych miesiącach przedstawiono w rozdziale 4.7. *Modelowanie kosztów* w analizie wpływu na system ochrony zdrowia wnioskodawcy). Pacjenci, kwalifikujący się do leczenia w pierwszym roku horyzontu czasowego BIA, generują koszty w I, II i III roku, leczenie pacjentów rozpoczynających terapię w II roku horyzontu czasowego związane jest z poniesionymi kosztami w II i III roku analizy, natomiast pacjenci kwalifikujący się do leczenia III roku, generują koszty tylko dla ostatniego roku horyzontu czasowego analizy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz danych epidemiologicznych.

Punkt wyjścia oszacowania wnioskodawcy stanowiły dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące zachorowalności na raka piersi wśród kobiet (ICD-10, C50) od roku 1999 do roku 2012, na podstawie których przeprowadzono prognozę zachorowalności na lata 2013-2018. Na podstawie danych KRN oszacowano również odsetek chorych po menopauzie jako udziału chorych powyżej 55 roku życia w ogólnej liczbie zachorowań w 2012 roku (69%). Odsetek chorych wykazujących nadekspresję HER2 wskazano jako 15% (Rakha 2015), natomiast odsetek chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (76%) przyjęto na podstawie publikacji Piekarski 2005. Na podstawie publikacji Sharma 2013 oszacowano odsetek chorych bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych (74%) oraz odsetek chorych ze stanem sprawności wg klasyfikacji ECOG ≤ 2 w populacji chorych na raka piersi bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych (97,67%).

Na podstawie opinii eksperckich przyjęto odsetek chorych bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (91,36%) oraz odsetek kobiet ER+ otrzymujących w ramach leczenia adjuwantowego hormonoterapię (70% stosuje tamoksifen, a reszta, tj. ok. 30% inhibitory aromatazy).

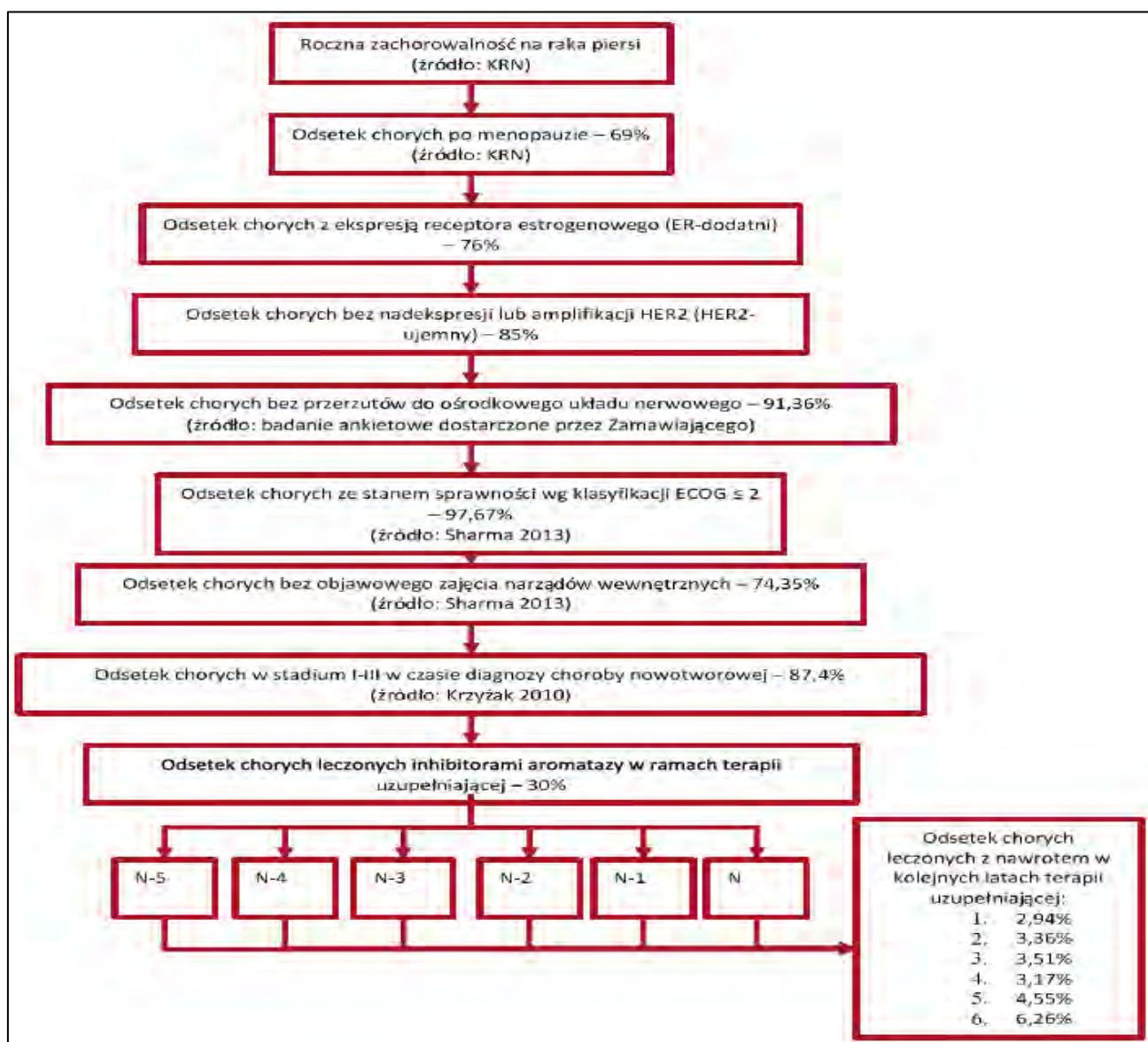
Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Krzyżak 2010, której celem było określenie stopnia zaawansowania raka piersi w chwili rozpoznania w latach 2001-2002 u kobiet w województwie podlaskim, ok. 12,6% chorych rozpoznawanych jest w stadium uogólnionym. Według danych zaprezentowanych w badaniu ok. 12,6% chorych rozpoznawanych jest w stadium uogólnionym. Biorąc pod uwagę, iż populację docelową

stanowią kobiety, u których wcześniej zastosowano okołoperacyjną terapię uzupełniającą, uznano, że u chorych w momencie rozpoznania nie mógł być stwierdzony nowotwór w stadium uogólnionym (chore nieoperacyjne). W związku z powyższym przyjęto, iż odsetek chorych z rozpoznaniem raka piersi w stadium innym niż uogólniony wynosi 87,41%.

Odsetek chorych z nawrotami oszacowano na podstawie publikacji ATAC 2008. W badaniu tym przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla punktu końcowego czas do nawrotu choroby (nie uwzględniający śmierci). Wykorzystując dane dotyczące liczby chorych w zestawie ryzyka oszacowano odsetki chorych, u których występuje nawrót w kolejnych latach terapii adjuwantowej. Oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Symletrol (letrozol), terapię uzupełniającą należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ansyn (anastrozol) okres leczenia uzupełniającego wczesnego raka piersi powinien trwać 5 lat. W związku z powyższym, liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do Programu lekowego oszacowano biorąc pod uwagę zachorowalność na raka piersi z 6 lat poprzedzających rok, na który wykonywana jest prognoza (5 lat trwania terapii oraz 12 miesięcy po zakończeniu terapii zgodnie z zapisem projektu Programu lekowego). Wielkość populacji docelowej w danym roku wyznacza suma iloczynów zachorowalności z 6 lat poprzedzających rok, na który wyznaczana jest prognoza, odpowiadających im odsetków chorych z nawrotami w każdym z lat oraz wszystkich pozostałych parametrów wskazanych na rysunku poniżej

Wariant minimalny i maksymalny oszacowano uwzględniając odchylenie standardowe danych KRN dotyczących zachorowalności na raka piersi.



Rysunek 3. Schemat oszacowania populacji docelowej

Kategorie kosztowe

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leczenia w I linii po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, w tym:
 - koszty leków: ewerolimus, eksemestan, tamoksyfen i fulwestrant
 - koszty podania leków,
 - koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.
- koszty leczenia w II oraz kolejnych liniach leczenia, w tym:
 - koszty leków:
 - koszty kontynuowania terapii hormonalnej,
 - koszty chemioterapii,
 - koszty podania leków,
 - koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.
 - koszty leczenia wspomagającego.

W analizie przyjęto, iż koszty leczenia pierwszej linii występują do czasu progresji choroby. Następnie chory leczony jest kolejnymi liniami leczenia, natomiast wybór terapii w II linii leczenia zależy od odpowiedzi na leczenie w I linii leczenia.

W analizie założono ponadto, że progresja choroby w ciągu pierwszych 6 miesięcy I linii leczenia oznacza pierwotną hormonooporność u chorej, natomiast progresja choroby po 6 miesiącach oznacza wtórną hormonooporność. W związku z tym przyjęto, że koszty w kolejnych liniach leczenia przedstawiono w dwóch wariantach: w przypadku gdy progresja choroby wystąpiła w trakcie pierwszych 6 miesięcy (PROG < 6) oraz po 6 miesiącach (PROG > 6) pierwszej linii.

Tabela 33. Modelowanie PFS uwzględnione w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
PFS EVE	11,5	Beck 2014
PFS EXE	4,07	Beck 2014
PFS FULV	5,4	Badanie CONFIRM (podgrupa chorych po inhibitorach aromatazy - dane z ChPL)
PFS TAM	5,2	Paridaens 2000

W tabeli poniżej przedstawiono średni koszt za miligram oraz koszty leków stosowanych w hormonoterapii I linii.

Tabela 34. Miesięczne koszty leków stosowanych w hormonoterapii w I linii leczenia [PLN]

Substancja czynna	Droga podania, długość pojedynczego cyklu	Dawkowanie	Średni koszt za miligram		Koszt miesięczny	
			perspektywa NFZ	perspektywa wspólna	perspektywa NFZ	perspektywa wspólna
Afinitor 5 mg	codziennie (doustnie)	10 mg**				
Afinitor 10 mg						
Eksemestan	codziennie (doustnie)	25 mg	0,09	0,11	67,85	81,58
Fulwestrant	w 1., 14. i 28. dniu, a następnie co 28 dni domięśniowo	500 mg	5,67	5,67	9 245,39/ 3 081,80***	9 245,39/ 3 081,80***
Tamoksyfen	codziennie (doustnie)	20 mg	0,02	0,02	14,22	14,68

* W nawiasie podano wariant z RSS; ** schemat dawkowania podany w Chpl Afinitor skorygowano o rzeczywiste zużycie planowanych dawek leków, wykorzystując dane dotyczące względnej intensywności dawki (ang. relative dose intensity, RDI) ewerolimusu i eksemestanu raportowane w badaniu BOLERO-2; *** 1. miesiąc/ kolejne miesiące;

Wnioskodawca założył, że leki stosowane w II linii będą zależą od leków stosowanych w I linii. W związku z tym dla każdej technologii medycznej opisanej w powyższej tabeli wyznaczono inny koszt leczenia po progresji. W tabeli poniżej przedstawiono koszt miesiąca hormonoterapii i chemioterapii w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej, uwzględniający koszty podania oraz koszty monitorowania i diagnostyki

Tabela 35. Koszt II i kolejnych linii hormonoterapii [PLN]

Leczenie w I linii	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	PROG < 6	PROG > 6	PROG < 6	PROG > 6
EVE+EXE lub EXE				
TAM	3 332,81	3 021,19	3 336,88	3 025,74

FULV	163,49	167,01	173,61	177,54
Chemioterapia	1 554,08	1 508,21	1 554,08	1 508,21

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Wariant analizy	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	minimalny	300	300	298
	prawdopodobny	320	327	334
	maksymalny	340	355	371
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Afinitor nie jest obecnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	minimalny	130	170	198
	prawdopodobny	139	186	223
	maksymalny	147	201	248

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego w wariancie najbardziej prawdopodobnym [PLN]. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS

Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Całkowite koszty								
3 646 494	11 133 218	19 577 659	12 467 651	35 441 741	55 781 055	8 821 157	24 308 523	36 203 396
Koszt ewerolimus (Afinitor)								
0,00	0,00	0,00						

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku Afinitor w ramach uzgodnionego programu lekowego, spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 8,82 mln PLN ([] PLN z RSS) w 2016 roku;
- 24,31 mln PLN ([] PLN z RSS) w 2017 roku
- 36,20 mln PLN ([] PLN z RSS) w 2018 roku.

Przedstawiony w tabeli powyżej wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji preparatu Afinitor związany jest z kumulacją kosztów w II i III roku analizy, wynikającą z założenia wnioskodawcy o stopniowej kwalifikacji pacjentów do leczenia w kolejnych latach analizy.

Pacjenci, kwalifikujący się do leczenia w pierwszym roku horyzontu czasowego BIA, generują koszty w I, II i III roku, leczenie pacjentów rozpoczynających terapię w II roku horyzontu czasowego związane jest z poniesionymi kosztami w II i III roku analizy, natomiast pacjenci kwalifikujący się do leczenia III roku, generują koszty tylko dla ostatniego roku horyzontu czasowego analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Wielkość populacji w analizie podstawowej wnioskodawcy przedstawiono na podstawie oszacowań eksperckich, danych KRN i innych danych epidemiologicznych. Oszacowanie Wnioskodawcy jest zgodne ze wskazaną przez Konsultanta Krajowego liczebnością pacjentów kwalifikujących się do stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem (ok. 300 pacjentów). Jednakże przekazane przez NFZ dane, wskazują na wyższą wartość corocznej zachorowalności na raka piersi niż wynikałoby to z raportu KRN.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Trzyletni horyzont czasowy (od początku stycznia 2016 r. do końca grudnia 2018 r.).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Obecnie preparat Afinitor nie jest refundowany przez płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?		Bezpłatnie - Lek finansowany w ramach programu lekowego (art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy refundacyjnej).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Założono kwalifikację preparatu Afinitor do istniejącej grupy limitowej (1086.0, Ewerolimus)
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono obliczenia dla scenariuszy skrajnych (wariant minimalny i maksymalny). Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości dla parametrów przedstawionych w tabeli nr 40.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Oszacowanie Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, dotyczące liczebności populacji docelowej jest zbieżne z oszacowaniami Wnioskodawcy (ok. 300 pacjentów rocznie).

Jako technologie opcjonalne, które mogłyby zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję w populacji docelowej, wnioskodawca wskazał: eksemestan stosowany w monoterapii, fulwestrant oraz tamoksifen. W opinii Konsultanta Krajowego, terapia skojarzona ewerolimusu oraz eksemestanu, przede wszystkim zastąpiłaby eksemestan stosowany w monoterapii.

Według danych, które Agencja otrzymała od NFZ, całkowita liczba pacjentów z rozpoznaniem C50 \geq 55 lat wynosi od 124 807 pacjentów w 2012 roku, do do 149 511 w 2015 roku. Należy jednak zaznaczyć, że przedstawione wartości dotyczą skumulowanej liczebności pacjentów, podczas gdy dane KRN dotyczą rocznej zachorowalności na nowotwory sutka u kobiet. W związku z powyższym, zasadne wydaje się zestawienie oszacowań wnioskodawcy z danymi NFZ, przedstawiającymi nowe przypadki pacjentów z rozpoznaniem C50 \geq 55 r.ż. (tj.: nowe rozpoznania niewystępujące w roku poprzednim). W 2013 roku zdiagnozowano raka piersi u

22 978 kobiet, natomiast w 2014 i 2015 odpowiednio u 23 662 i 22 070 pacjentek. Powyższe dane wskazują na mniejszą liczbę rozpoznań (poziom raportowania zachorowalności na) raka piersi przez Krajowy Rejestr Nowotworów w porównaniu do danych NFZ. W ramach obliczeń własnych Agencji, przedstawiono wpływ alternatywnej wartości populacji docelowej wynikającej z uwzględnienia danych NFZ, na wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 39. Wyniki scenariuszy skrajnych analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego [PLN]. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS

Wariant	Wydatki inkrementalne		
	I rok	II rok	III rok
Całkowite koszty			
minimalny	8 266 307 ()	22 519 769 ()	32 893 707 ()
maksymalny	9 376 007 ()	26 097 277 ()	39 513 084 ()
Koszt ewerolimus (Afinitor)			
minimalny	()	()	()
maksymalny	()	()	()

W BIA wnioskodawcy rozpatrywano ponadto dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości opisane w tabeli poniżej.

Tabela 40. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
PFS FULV	min	4,73	Badanie CONFIRM (podgrupa chorych po inhibitorach aromatazy - dane z ChPL)
	max	6,07	
PFS TAM	min	5,3	<i>Paridaens 2008</i>
	max	8,1	<i>Paridaens 2008</i>
Odsetek chorych w stadium uogólnionym w momencie diagnozy	n/d	0%	Uwzględniono, że wszyscy nowozdiagnozowani chorzy mogą mieć operację i zastosowane leczenie uzupełniające (dlatego też nie uwzględniono odsetka chorych w stanie uogólnionym)
Odsetek chorych po menopauzie	min	54%	Dane Krajowego Rejestru Nowotworów (uwzględniono zachorowalność kobiet powyżej 60 r. ż.)
Odsetek chorych u których występuje HER2-dodatni	min	13%	<i>Rakha 2015</i>
	max	23%	<i>Barron 2009</i>
Odsetek chorych bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych	min	68%	Na podstawie opinii eksperckich
	max	80%	
Odsetek chorych bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego	min	85%	
	max	98%	
Odsetek chorych z wynikiem ≤ 2 punkty w ocenie sprawności ECOG	min	52%	
RDI dla EVE w ramieniu EVE+EXE	n/d	1	
RDI dla EXE w ramieniu EVE+EXE	n/d	1	Założenie
Powierzchnia ciała kobiet po menopauzie (m ²)	min	1,77	U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data (children) NHANES 2005–2006 data (adults)
	max	1,89	
cyklu (hormonoterapia) poza scyntografią kości	min	0,50	NCCN 2014
	max	0,30	
Częstość monitorowania w cyklu (chemioterapii) poza scyntografią kości	min	0,50	

	max	4,00	
Częstość monitorowania w cyklu (hormonoterapia) - scyntografia kości	min	0,25	
	max	0,17	
Częstość monitorowania w cyklu (chemioterapia) - scyntografia kości	n/d	0,25	
	max	1,00	
Ocena PFS	n/d	Ocena lokalna	<i>Beck 2014</i>
	n/d	Ocena centralna	<i>Beck 2014</i>
Badanie ankietowe (próg tolerancji)	n/d	15%	Założenie
Koszt leczenia wspomagającego	n/d	badanie ankietowe	Badanie ankietowe
Uwzględnienie przeżycia całkowitego w horyzoncie BIA	n/d	TAK	Założenie
Uwzględnienie modelowania PFS dla TAM i FULV takie jak dla EXE	n/d	TAK	Założenie - uwzględniono PFS taki sam dla wszystkich komparatorów ze względu na ograniczone dane dotyczące PFS dla TAM oraz FULV
Udział EVE w I roku finansowania	min	20%	Na podstawie opinii eksperckich
	max	60%	
Udział EVE w II roku finansowania	min	40%	
	max	70%	
Udział EVE w III roku finansowania	min	50%	
	max	80%	
Limit finansowania	n/d	Afinitor 10 mg	Założenie

Przedstawione wyniki wykazały, że najwyższy wpływ na inkrementalne zmiany wydatków pomiędzy scenariuszami (w wariancie najbardziej prawdopodobnym) mają założenia dotyczące:

- przyjęcia odsetka chorych z wynikiem ≤ 2 punkty w ocenie sprawności ECOG na poziomie 51,8% (powoduje zmniejszenie kosztów inkrementalnych o 47%);
- przyjęcie RDI dla EWE w ramieniu EWE+EXE na poziomie równym 1 (powoduje wzrost kosztów inkrementalnych od 33 do 37% w porównaniu do wyników z analizy podstawowej);
- przyjęcie udziału EVE w I roku finansowania na poziomie 20% (powoduje zmniejszenie kosztów inkrementalnych od 10 do 54% w porównaniu do wyników z analizy podstawowej);
- przyjęcie udziału EVE w I roku finansowania na poziomie 60% (powoduje wzrost kosztów inkrementalnych od 7 do 38% w porównaniu do wyników z analizy podstawowej).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji, przedstawiono alternatywną wartość populacji docelowej, obliczoną na podstawie danych NFZ dotyczących rocznej zachorowalności pacjentów z rozpoznaniem C50. W 2013 roku zdiagnozowano raka piersi u 22 978 kobiet, natomiast w 2014 i 2015 odpowiednio u 23 662 i 22 070 pacjentek.

Obliczenia i prognozowanie liczebności pacjentów na lata 2016-2018 wykonano w modelu ekonomicznym przekazanym przez wnioskodawcę. Ze względu na fakt, że dane NFZ dotyczyły pacjentek ≥ 55 r.ż, założono, że 100% pacjentek osiągnęło stan pomenopauzalny. Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostały bez zmian.

Dodatkowo, należy zaznaczyć, że odsetek chorych leczonych inhibitorami aromatazy w ramach terapii uzupełniającej, w modelu ekonomicznym wnioskodawcy obliczany jest dla populacji pacjentów oszacowanej na podstawie KRN dla lat 2011-2018. Ze względu na brak danych NFZ umożliwiających oszacowanie rocznej zachorowalności pacjentów z rozpoznaniem C50 dla lat 2011 – 2012, powyższe dane przyjęto zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy.

W tabelach poniżej przedstawiono alternatywną wartość populacji docelowej oraz wyniki obliczeń własnych Agencji.

Tabela 41. Alternatywne oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych NFZ

2016	2017	2018
535	563	599

Tabela 42. Wyniki obliczeń własnych Agencji [PLN]. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS

Wydatki inkrementalne		
I rok	II rok	III rok
Całkowite koszty		
14 741 298 ()	41 242 470 ()	63 080 325 ()
Koszt ewerolimus (Afinitor)		
()	()	()

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że przyjęcie oszacowania populacji docelowej na podstawie danych NFZ, spowoduje wzrost wzrost inkrementalnych kosztów całkowitych w stosunku do wyników analizy podstawowej o:

- 5,92 mln PLN () PLN z RSS) w 2016 roku;
- 16,93 mln PLN () PLN z RSS) w 2017 roku;
- 26,88 mln PLN () PLN z RSS) w 2018 roku.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku Afinitor w ramach uzgodnionego programu lekowego, spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 8,82 mln PLN () PLN z RSS) w 2016 roku;
- 24,31 mln PLN () PLN z RSS) w 2017 roku
- 36,20 mln PLN () PLN z RSS) w 2018 roku.

Ze względu na fakt, że preparat Afinitor nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, inkrementalne koszty wynikające z jego stosowania, są równe ze scenariuszem nowym. W scenariuszu istniejącym uwzględniono koszty stosowania eksemestanu w monoterapii, tamoksyfenu oraz fulwestrantu. W scenariuszu nowym dodatkowo uwzględniono koszty ewerolimusu, którego refundacja miałaby wpływ na zmniejszenie udziałów powyższych substancji stosowanych w populacji docelowej.

Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy, było już przedmiotem oceny Agencji w 2013 roku. Wnioski z oceny przedstawiono w AWA o nr. AOTM-OT-4351-9/2013. Wielkość populacji docelowej oszacowana przez Wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w 2013 roku wynosiła w wariancie najbardziej prawdopodobnym od 384 do 412 pacjentów rocznie, co jest wielkością większą niż oszacowania wnioskodawcy w niniejszym BIA. Należy jednakże podkreślić, że kryteria włączenia do aktualnego projektu programu lekowego są zawężone w stosunku do kryteriów uwzględnionych w analizach HTA w 2013 roku.

Istnieje szereg założeń różniących powyższe analizy. W raporcie z 2013 roku przyjęto m.in. że w scenariuszu nowym, pacjentki otrzymują tylko terapię dwulekową (ewerolimus i eksemestan) w ramach programu lekowego, nie uwzględniono ponadto tamoksyfenu jako technologii alternatywnej.

Inkrementalne wyniki analizy wpływu na budżet przedstawione w AWA o nr. AOTM-OT-4351-9/2013 wykazały, że finansowanie leku Afinitor w scenariuszu podstawowym z perspektywy płatnika publicznego, wiązałoby się z dodatkowymi kosztami w wysokości od () (bez uwzględnienia RSS).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Cel

Analiza racjonalizacyjna ma na celu wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych ewerolimusu (Afinitor®) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w aptece na receptę”.

Wyniki Analizy wpływu na system ochrony zdrowia wskazują na wzrost wydatków w perspektywie płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją technologii wnioskowanej.

Proponowane rozwiązanie

Proponowane rozwiązanie wnioskodawcy polega na obniżeniu ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii, przy wydaniu kolejnej decyzji refundacyjnej (tj. w momencie ponownego obejmowania tych leków refundacją). Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 1% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej. Obniżka urzędowej ceny zbytu może się odbyć w dowolny sposób, między innymi: drogą negocjacji cenowych, zmian w Ustawie o refundacji, wydaniu odpowiedniego obwieszczenia lub rozporządzenia przez Ministra Zdrowia.

Metodyka

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono, że dla każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (wskazanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych), zostanie przedłużona decyzja refundacyjna bez zmiany cen leków. Przedstawiono również scenariusz nowy, który odnosi się do zmian w systemie refundacyjnym, przyczyniających się do zmniejszenia wydatków płatnika publicznego. Wynikiem analizy racjonalizacyjnej jest różnica pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym.

Scenariusz nowy przedstawiony w niniejszej Analizie racjonalizacyjnej opiera się na rozwiązaniu zakładającym, że wysokość limitu finansowania każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii będzie jednorazowo obniżana o 1% przy wydaniu nowej decyzji administracyjnej dotyczącej objęcia refundacją analizowanych grup lekowych. Wiąże się to tym samym z obniżeniem ceny urzędowej każdego leku o około 1% na dwa lata (i utrzymania tej ceny w kolejnych decyzjach refundacyjnych) z uwagi na fakt, że okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla wszystkich leków wchodzących w skład listy leków refundowanych w ramach programów lekowych i katalogu chemioterapeutyków wynosi właśnie dwa lata (z bardzo nielicznymi wyjątkami - w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych dla kilku leków przypisano inny okres obowiązywania decyzji).

Opisane postępowanie przeprowadzone zostało dla leków widniejących na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych oraz w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii, wskazanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. Sumaryczny wynik analizy racjonalizacyjnej obliczony został na podstawie sumy oszczędności wygenerowanych dla leków w obu katalogach w okresie zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet.

Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Tabela 43. Wyniki analizy racjonalizacyjnej (PLN)

Katalog	Oszczędności
Oszczędności w ramach Programu Lekowego	64 966 004,57
Oszczędności w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii	16 277 618,24

Suma oszczędności	80 625 970,83
--------------------------	----------------------

W wyniku zastosowania przedstawionego w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązania płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić ok. 80,63 mln PLN w analizowanym horyzoncie czasowym.

Tabela 44. Inkrementalny wynik Analizy racjonalizacyjnej oraz Analizy wpływu na system ochrony zdrowia [PLN]

	Suma w okresie horyzontu analizy – perspektywa płatnika publicznego	
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS
Wynik analizy racjonalizacyjnej	80 625 970,83	80 625 970,83
Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet (wariant prawdopodobny)	██████████	██████████
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia	██████████	██████████

W wyniku wprowadzenia rozwiązań wskazanych w niniejszej analizie, z uwzględnieniem RSS, płatnik publiczny zaoszczędzi ok. ██████████ PLN w analizowanym horyzoncie czasowym. W wersji bez uwzględnienia RSS płatnik publiczny zaoszczędzi ok. ██████████ PLN w analizowanym horyzoncie czasowym.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 45. Uwagi do zapisów uzgodnionego programu lekowego według opinii ekspertów klinicznych

<p>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w Onkologii klinicznej</p>	<p>Zapisy proponowanego programu są uzasadnione obecnym stanem wiedzy i pozostają w zgodzie z opracowaniem <i>Charakterystyka Produktu Leczniczego</i></p>
---	--

Uwagi do uzgodnionego programu lekowego zidentyfikowane przez AOTMiT

W kryteriach włączenia do uzgodnionego programu lekowego znajduje się m.in zapis o braku wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi (punkt 2). Zapis ten wydaje się wysoce nieprecyzyjny i powinien zostać uściślony.

Populacje z badania BOLERO2 (zarówno z publikacji Beck 2014 jak i Baselga 2012) są odmienne aniżeli te z programu lekowego. W publikacji Baselga 2012 wyłączono pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do mózgu lub innymi przerzutami do centralnego układu nerwowego. Takiego zapisu brak w kryteriach wyłączenia w programie lekowym. Ponadto w programie lekowym w kryteriach wyłączenia znajduje się zapis, że pacjenci z objawowym zajęciem narządów mięsaszowych definiowanym jako poważne pogorszenie funkcji narządów mięsaszowych oraz gwałtowny postęp choroby są wykluczeni, podczas gdy do badania BOLERO2 (Beck 2014) włączono pacjentów z przerzutami m.in. do płuc, wątroby, kości, ale nie sprecyzowano czy pacjenci mieli objawowe zajęcie narządów mięsaszowych czy też nie.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Afinitor (ewerolimus) w leczeniu zaawansowanego raka piersi przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14-17.03 2016. Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych. Dwie pozytywne (SMC 2013/2016 i HAS 2013/2015), dwie pozytywne z ograniczeniami (PBAC 2013, pCODR 2013) i jedną negatywną (NICE 2013).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla substancji Afinitor w leczeniu raka piersi

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
SMC 2013/2016 Szkocja	pozytywna	W 2013 SMC wydało negatywną rekomendację dotyczącą finansowania ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-, po menopauzie, bez objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych, u których występuje wznowa lub progresja po leczeniu NSAİ. Powodem negatywnej rekomendacji był brak wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej w celu uzyskania akceptacji przez SMC. <u>Po ponownym rozpatrzeniu wniosku w 2016 SMC wydało pozytywną rekomendację w oparciu o wyniki wskazujące na statystycznie istotne wydłużenie PFS u chorych leczonych ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestanem w stosunku do monoterapii eksemestanem, a także poprawę efektywności kosztowej ewerolimusu wynikającej z zastosowania skojarzenia w związku z prowadzonym programem udostępniania leków chorym (PAS).</u>

<p>HAS 2013/2015 (Francja)</p>	<p>pozytywna</p>	<p>W 2013 HAS zarekomendował włączenie na listę leków refundowanych (w ramach hospitalizacji) ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-, po menopauzie, bez objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych, u których występuje wznowa lub progresja po leczeniu NSAI. Jednakże komisja zaznaczyła, że oczekuje na pojawienie się nowych danych medycznych z badania BOLERO-6, które mogą wpłynąć na decyzję o dalszym finansowaniu.</p> <p>W 2015 HAS uznał, że terapia skojarzona eksemestan + ewerolimus zapewnia niewielkie korzyści kliniczne w leczeniu kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-, po menopauzie, bez objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych, u których występuje wznowa lub progresja po leczeniu NSAI. <u>Pomimo tego Komisja zarekomendowała utrzymanie terapii skojarzonej eksemestan + ewerolimus na liście/wykazie leków zatwierdzonych do stosowania</u> w leczeniu kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-, po menopauzie, bez objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych, u których występuje wznowa lub progresja po leczeniu NSAI.</p> <p>Terapia skojarzona eksemestan + ewerolimus została wdrożona jako jedna z strategii leczenia w ramach terapii adiuwantowej przed chemioterapią.</p>
<p>PBAC 2013 Australia</p>	<p>Pozytywna z ograniczeniami</p>	<p>Rolą ewerolimus jest przywrócenie komórkom raka piersi hormonozależności i wrażliwość na hormonoterapię. <u>Z tego względu, połączenie ewerolimus i eksemestan będzie tylko klinicznie właściwe/rekomendowane, u pacjentów, którzy nabyli odporność hormonalną po wykazaniu odpowiedzi na leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy.</u> Ponadto, PBAC ogranicza wykorzystania ewerolimus do pacjentów, u których występuje wznowienie lub <u>progresja choroby po leczeniu NSAI.</u> PBAC zaznaczył także, że wymagane jest dostarczenie ostatecznych danych dotyczących czasu przeżycia całkowitego chorych z badania BOLERO-2.</p>
<p>pCODR 2013 Kanada</p>	<p>Pozytywna z ograniczeniami</p>	<p>Na podstawie oceny skuteczności pCODR rekomenduje <u>finansowanie ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestanem</u> w leczeniu kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-, po menopauzie, z wynikiem stanu sprawności w skali ECOG ≤ 2, u których występuje wznowa lub progresja po leczeniu NSAI <u>pod warunkiem, że kosztowa efektywność ewerolimusu zostanie poprawiona do akceptowalnego poziomu.</u> Ponadto finansowanie Afinitor jest rekomendowane tylko w sytuacjach gdy onkolog zaleci stosowanie eksemestanu. pCODR wskazuje na brak opłacalności ewerolimusu przy zaproponowanej cenie leku.</p>
<p>NICE 2013 Anglia</p>	<p>negatywna</p>	<p><u>Ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem nie jest rekomendowany</u> jako terapia u kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie stosujących inhibitory aromatazy w ramach terapii adiuwantowej.</p> <p>Powód:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedostateczne dane przeżycia z badania BOLERO - 2 generują znaczną niepewność związaną z korzyściami wynikającymi z długoterminowego stosowania terapii ewerolimusem połączonym z eksemestanem • na podstawie dowodów dostarczonych przez firmę nie było możliwe dokonanie porównań między terapią ewerolimus z eksemestanem i chemioterapią • brak przekonujących dowodów, że ewerolimus (plus eksemestan) zapewnia istotne i znaczące korzyści zdrowotne przekraczające wartości obliczone w QALY • ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem nie jest efektywny kosztowo

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Belgia	100%	lek szpitalny	nie
Bułgaria	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	tak
Chorwacja	100%	zgody indywidualne	tak
Cypr	100%	lek stosowany w specjalistycznych centrach	nie
Czechy	0%	nie dotyczy, lek nierefundowany	nie
Dania	0%	nie dotyczy, lek nierefundowany	nie
Estonia	100%	lek szpitalny	nie
Finlandia	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	tak
Francja	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Grecja	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Hiszpania	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Holandia	100%	lek szpitalny	nie
Irlandia	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Islandia	100%	zgody indywidualne	nie
Liechtenstein	0%	nie dotyczy, lek nierefundowany	nie
Litwa	0%	nie dotyczy, lek nierefundowany	nie
Luksemburg	0%	nie dotyczy, lek nierefundowany	nie
Łotwa	0%	nie dotyczy, lek nierefundowany	nie
Malta	0%	nie dotyczy, lek nierefundowany	nie
Niemcy	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Norwegia	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Portugalia	100%	zgody indywidualne	nie
Rumunia	100%	zgody indywidualne	tak
Słowacja	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Słowenia	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	tak
Szwajcaria	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Szwecja	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Węgry	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Wielka Brytania	100%	zgody indywidualne	nie
Włochy	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	tak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Afinitor jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). We wszystkich poziomach refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W Bułgarii, Chorwacji, Finlandii, Rumunii, Słowenii i we Włoszech stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej. Rozpatrywany lek jest finansowany w 5 krajach (Chorwacja, Estonia, Portugalia, Słowacja i Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (w tabeli oznaczone czcionką **bold**).

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 48. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w Onkologii klinicznej
<p>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</p>	<p>Finansowanie z publicznych środków ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem u chorych na zaawansowanego raka piersi po menopauzie z ekspresją receptorów estrogenowych i negatywnym stanem HER2 oraz bez objawów związanych z przerzutami w narządach miękkich uzasadniają wyniki badania III fazy BOLERO-2 [...]. W badaniu Bolero-2 uzyskano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pod wpływem ewerolimusu dodanego do eksemestanu (mediana-7,8 wobec 3,2 miesiąca oraz zmniejszenie ryzyka względnego progresji o 55%, $p < 0,0001$).(...) Dodatkowa-zaplanowana pierwotnie-analiza (Beck i wsp. Brest Cancer Res Treat 2014;143: 459-467) wyników stosowania eksemestanu z lub bez ewerolimusu u chorych, które wcześniej otrzymywały niesteroidowe inhibitory aromatazy jedynie w ramach leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego (chore leczone wcześniej paliatywnie), wykazała znacznie większe wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana -15,2 wobec 4,2 miesiąca, zmniejszenie ryzyka względnego o 68%)."</p>
<p>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</p>	<p>„Ograniczeniem wyników stosowania eksemestanu w skojarzeniu z ewerolimusem jest brak wykazania znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do monoterapii eksemestanem (liczbowe korzyści bez statystycznej istotności)”.</p>
<p>Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych</p>	<p>„Finansowanie z publicznych środków ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem u chorych na zaawansowanego raka piersi po menopauzie z ekspresją receptorów estrogenowych, i negatywnym stanem HER2 oraz bez objawów związanych z przerzutami w narządach miękkich, u których doszło do progresji choroby podczas lub w ciągu 12 miesięcy po stosowaniu niesteroidowych inhibitorów aromatazy jest uzasadnione pod warunkiem korzystnego rezultatu analizy farmakoekonomicznej (warunek bezwzględnie konieczny do spełnienia).”</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Wystąpiono o opinię do 1 organizacji reprezentującej pacjentów. Do dnia 6.05.2016 nie otrzymano odpowiedzi.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus), 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 i 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD-10 C50)” wpłynął do AOTMiT dnia 11.02.2016 r., pismem znak: PLA.4600.375.2015.9.KKU z dnia 08.02.2016, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Produkt leczniczy Afinitor był przedmiotem oceny w AOTMiT. W 2013 roku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, nie rekomendowali zakwalifikowania leku Afinitor jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej (ICD-10 C50)”, uzasadniając swoją decyzję brakiem dowodów korzystnego wpływu tej technologii na przeżycie całkowite i jakość życia chorych, a także ze względu na wykazany brak efektywności kosztowej leku.

Problem zdrowotny

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

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce.

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).

W patogenezie raka gruczołu piersiowego znaczącą rolę przypisuje się hormonom gonadowym: estrogenom, i progesteronowi. Uważa się, że transformacja nowotworowa występuje po bezpośrednim wpływie czynników rakotwórczych, natomiast hormony modulują jedynie procesy tego wzrostu. Zaburzenia w gospodarce hormonów gonadowych mogą prowadzić do modyfikacji prawidłowej odpowiedzi immunologicznej powodując m.in. obniżenie zdolności komórek NK do niszczenia przetransformowanych nowotworowo komórek.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w Polsce na raka piersi w 2012 r. zachorowało 17 000 kobiet. Według danych KRN w ciągu ostatnich 30 lat zachorowalność na ten nowotwór wzrosła ponad dwukrotnie, a według danych z 2011 roku, rak piersi stanowił 23% wszystkich zachorowań na nowotwory u kobiet. Rak piersi u mężczyzn występuje rzadko – w 2012 roku zarejestrowano tylko 144 przypadki nowych zachorowań.

Według danych statystycznych KRN z 2012 roku w Polsce zanotowano 5 574 zgonów u kobiet oraz 77 przypadków zgonów u mężczyzn w wyniku nowotworów piersi. Ryzyko zgonu w wyniku nowotworu piersi wzrasta systematycznie wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych. Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych piersi występuje po 50. roku życia (90%), przy czym odsetek zgonów w kolejnych 5-letnich grupach wiekowych utrzymuje się na zbliżonym poziomie stanowiącym około 10% zgonów. W oparciu o informacje opublikowane przez KRN w 2012 roku, na nowotwór piersi w Polsce zachorowało 11 732 kobiet po menopauzie (≥55 lat).

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla ocenianej technologii, wskazanym przez wnioskodawcę są eksemestan, fulwestrant oraz tamoksyfen podawane w monoterapii. Wybór komparatora dla populacji docelowej jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).

Wybór wnioskodawcy potwierdzony jest przez wytyczne praktyki klinicznej. Eksemestan, fulwestrant oraz tamoksyfen są ponadto finansowane ze środków publicznych w leczeniu raka piersi.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie całkowite (OS) u pacjentów w populacji docelowej leczonych ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestaniem. Opublikowano dane dotyczące przeżycia całkowitego tylko w populacji ogólnej (publikacja Piccart 2014 z badania BOLERO-2);

- w badaniu BOLERO-2 nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w ocenie jakości życia (TDD, ang. time to definitive deterioration) mierzonej za pomocą kwestionariusza QLQ-C30;
- nie opublikowano danych z badania BOLERO-2 dotyczących zgonów w trakcie leczenia w populacji docelowej;

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie randomizowane podwójnie zaślepienie (BOLERO-2: publikacje Beck 2014 oraz Rugo 2013 spełniające kryteria włączenia, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z eksemestaniem względem monoterapii eksemestaniem. W ramach uzupełnienia wyników dotyczących skuteczności z tego badania, do analizy włączono również 3 dodatkowe publikacje: Piccart 2014, Burris 2013 oraz Yardley 2013. W celu uzupełnienia opisu metodyki badań do analizy włączono również 2 publikacje do tego badania (publikacje Baselga 2012, Bauli 2010).

Ponadto, do analizy włączono 1 prospektywne, obserwacyjne badanie jednoramienne – BRAWO (opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego Jackisch 2014) mające na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestaniem w populacji docelowej.

Nie odnaleziono natomiast badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestaniem względem fulwestrantu lub tamoksyfenu w monoterapii. W związku z czym przeprowadzono kolejny etap przeglądu w celu wyszukania badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego badanej interwencji z fulwestrantem i/lub tamoksyfenem. Ostatecznie do analizy nie włączono publikacji, która mogłaby posłużyć do wykonania porównania pośredniego.

Ewerolimus + eksemestan vs eksemestan (BOLERO-2)

BOLERO-2 – prospektywne badanie III fazy, z randomizacją, oceniające efektywność ewerolimusu w skojarzeniu ze steroidowym inhibitorem aromatazy u kobiet z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

W badaniu tym porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z eksemestaniem (terapia skojarzona) z monoterapią eksemestaniem (podawanym z placebo dopasowanym do ewerolimusu). W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie stosowania ewerolimusu za pomocą dopasowanego placebo.

Na podstawie badania (publikacja Beck 2014) stwierdzono, iż mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla chorych, u których nawrót raka piersi wystąpił w czasie lub po leczeniu uzupełniającym, była istotnie statycznie wyższa w grupie badanej względem grupy kontrolnej i na podstawie lokalnej oceny badaczy mediana PFS wynosiła odpowiednio 11,50 oraz 4,07 miesięcy. Wynik dodatkowej analizy na podstawie niezależnej oceny centralnej wynosił odpowiednio 15,24 oraz 4,21 miesięcy.

Mediana czasu do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia dla grupy otrzymującej leczenie skojarzone wynosiła 11,07 miesięcy w porównaniu z grupą otrzymującą eksemestan w monoterapii 7,23 miesiąca. Jednakże różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu BOLERO-2 nie odnaleziono publikacji, która przedstawiałaby wyniki dotyczące przeżycia całkowitego – OS w populacji docelowej, tj. I linia leczenia, u chorych, u których stwierdzono nawrót po stosowaniu niesteroidowych inhibitorów aromatazy w ramach terapii uzupełniającej. W publikacji Piccart 2014 do badania BOLERO-2 odnaleziono natomiast ostateczne wyniki dotyczące czasu przeżycia całkowitego w szerszej populacji chorych, niezależnie od linii leczenia. Czas przeżycia całkowitego w populacji ogólnej wynosił 31,0 miesięcy, natomiast w grupie kontrolnej 26,6 miesięcy. Jednakże nie wykazano różnicy istotnej statystycznie między grupami.

Brak dowodów wpływu EVE+EXE na przeżycie całkowite było również powodem negatywnej opinii Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji odnośnie finansowania ze środków przedmiotowej technologii w 2013 roku.

Ewerolimus + eksemestan (BRAWO)

BRAWO – jednoramienne badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, oceniające efektywność ewerolimusu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemne, odporne na wcześniejsze leczenie letrozolem lub anastrozolem, bez objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych.

Jakość danych w badaniu określono w skali NICE, której wynik w badaniu BRAWO wyniósł 6 (brak przedstawienia jasnej definicji punktów końcowych oraz brak informacji czy chorzy włączani byli kolejno do badania) na 8 możliwych do uzyskania punktów. Ponadto w badaniu BRAWO jakość danych oceniono za pomocą kwestionariusza NOS, w którym dobór próby oceniono na 4 gwiazdki, a punkty końcowe na 2 gwiazdki.

W grupie chorych stosujących ewerolimus w skojarzeniu z eksemestaniem w I linii leczenia, w momencie odcięcia danych po 12 miesiącach obserwacji PFS wynosił 10,1 miesiący. W podgrupie chorych, u których stwierdzono szybką progresję choroby (≤ 12 miesiący) po zastosowaniu terapii adjuwantowej mediana PFS wynosiła 10,4 miesiące, natomiast w podgrupie chorych, u których okres wolny od nawrotu choroby trwał dłużej niż 12 miesiący, mediana PFS wynosiła 14,0 miesiący.

Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestaniem, w porównaniu ze stosowaniem eksemestanu przedstawiono na podstawie wyników badania BOLERO-2.

Ewerolimus w skojarzeniu z eksemestaniem względem eksemestanu w monoterapii

Zgony zaobserwowane w trakcie leczenia

W głównej publikacji do badania BOLERO-2 (Beck 2014) brak jest danych na temat zgonów. Według publikacji Piccart 2014 podano, że w grupie ewerolimus + eksemestan w trakcie leczenia (czyli do czasu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności czy wycofania zgody na udział w badaniu) odnotowano 22 zgony (14 związanych z progresją choroby i 8 zgonów związanych wystąpieniem zdarzeń nieporządanych), natomiast w grupie stosującej eksemestan w monoterapii 4 zgony (3 zgony związane z progresją choroby i 1 zgon związany z wystąpieniem zdarzeń nieporządanych). Ponieważ w publikacji nie podano informacji o znamienności statystycznej wyników w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji obliczyli następujące parametry: OR, RR, RD i NNH.

Wartość parametru RD obliczona dla całkowitej liczby zgonów raportowanych w trakcie leczenia, była statystycznie znamienna i wynosiła 0,03 (95% CI: 0; 0,05) $p=0,023$, co oznacza, że ryzyko wystąpienia zgonu w trakcie leczenia w grupie ewerolimus + eksemestan jest o 3% większe niż w grupie stosującej eksemestan w monoterapii. Natomiast parametr NNH wyniósł 35 (95% CI: 19; 247), co oznacza, że na 35 pacjentów leczonych schematem EVE+EXE wystąpi jeden zgon w trakcie leczenia.

Wartości dla parametrów OR i RR były na granicy znamienności statystycznej i wynosiły odpowiednio (OR 2,8 (95% CI: 0,95; 8,21) $p=0,061$ i RR 2,72 (95% CI: 0,95; 7,79) $p=0,063$). Przytoczone wyniki (OR, RR) wskazują na tendencję do zwiększenia ryzyka zgonu w populacji chorych stosujących ewerolimus.

Zdarzenia niepożądane

W badaniu BOLERO-2 (publikacja Beck 2014 oraz abstrakt konferencyjny Rugo 2013) oceniano następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w poszczególnych stopniach nasilenia (1, 2, 3 lub 4 stopień).

U większości chorych, u których nawrót choroby nastąpił po lub w trakcie leczenia uzupełniającego, raportowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany (tj. nasilenie 1 lub 2 stopnia) i były podatne na leczenie. Na podstawie analizy częstości występowania zdarzeń w zależności od stopnia ich nasilenia wykazano, iż istotnie częściej raportowanymi zdarzeniami w grupie EVE+EXE względem PLC+EXE w 1 stopniu nasilenia były: obniżony apetyt, kaszel, nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wysypka oraz spadek masy ciała, natomiast w 2 stopniu nasilenia: nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej oraz wysypka. Nie odnotowano różnic istotnych statycznie między grupami w odniesieniu do żadnego zdarzenia niepożądanego występującego w 3 lub 4 stopniu nasilenia.

Przedwczesne zakończenie leczenia w wyniku zdarzeń niepożądanych było wyższe w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (9%) niż w grupie kontrolnej (3%) leczonej eksemestaniem w monoterapii. Większość chorych uczestnicząca w badaniu wymagała jednorazowej redukcji dawki lub czasowego przerwania stosowanych leków. W grupie EVE+EXE u 74% chorych przynajmniej raz zmniejszono dawkę lub przerwano

stosowanie ewerolimusu. W przypadku eksemestanu wartość ta wynosiła 23%. Natomiast w grupie kontrolnej redukcji dawki placebo lub eksemestanu wymagało odpowiednio 32% chorych i 19% chorych.

Dodatkowo, w publikacji podano, iż mediana czasu ekspozycji na ewerolimus wynosiła 31,1 tyg. (zakres: 1,0; 109,4 tyg.) i była nieznacznie dłuższa w porównaniu z czasem ekspozycji dla populacji ogólnej w badaniu – 23,9 tyg. (zakres: 1,0; 123,3 tyg.), podczas gdy mediana względnego nasilenie dawki wynosiła 85% i była porównywalna z wartością dla całej populacji z badania (86%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego preparatu Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej.

Model wydaje się być poprawnie skonstruowany i dostosowany do sposobu finansowania programu lekowego. Struktura modelu wydaje się dobrze odwzorowywać progresywny przebieg choroby oraz możliwe opcje terapeutyczne, aczkolwiek należy podkreślić brak bezpośredniego przejścia ze stanu progresji choroby do stanu zgon w strukturze modelu wnioskodawcy.

Kluczowym założeniem analizy ekonomicznej jest przełożenie wartości parametru PFS na OS w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Przyjęcie powyższego założenia pozwoliło wnioskodawcy oszacować HR dla OS w populacji docelowej na podstawie HR dla PFS z badania BOLERO-2, pomimo braku różnicy istotnej statystycznie dla OS między EVE+EXE a EXE stosowanym w monoterapii w populacji ogólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ewerolimusu + eksemestanu w miejsce eksemestanu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR (niezależnie od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS) dla porównania ewerolimus + eksemestan vs eksemestan znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Z uwagi na przecięcie się krzywych Kaplana-Meiera dla OS przedstawiona w publikacji Piccart 2014, metodologia obliczania prawdopodobieństwa zgonu przyjęta przez wnioskodawcę cechuje dużą niepewność.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała dużą wrażliwość modelu w odniesieniu do zmiany kluczowych parametrów analizy (metody estymacji HR dla OS oraz modelowanie OS).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Afinitor w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, finansowanego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariacie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku Afinitor w ramach uzgodnionego programu lekowego, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 8,82 mln PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2016 roku;
- 24,31 mln PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2017 roku;
- 36,20 mln PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2018 roku.

W ramach obliczeń własnych Agencji, przedstawiono alternatywną wartość populacji docelowej, obliczoną na podstawie danych NFZ, dotyczących rocznej zachorowalności pacjentów z rozpoznaniem C50. W 2013 roku zdiagnozowano raka piersi u 22 978 kobiet, natomiast w 2014 i 2015 odpowiednio u 23 662 i 22 070 pacjentek.

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że przyjęcie oszacowania populacji docelowej na podstawie danych NFZ, spowoduje wzrost kosztów całkowitych w stosunku do wyników analizy podstawowej o:

- 5,92 mln PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2016 roku;
- 16,93 mln PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2017 roku;
- 26,88 mln PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2018 roku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W kryteriach włączenia do uzgodnionego programu lekowego znajduje się m.in zapis o braku wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi (punkt 2). Zapis ten wydaje się wysoce nieprecyzyjny i powinien zostać uściślony.

Populacje z badania BOLERO2 (zarówno z publikacji Beck 2014 jak i Baselga 2012) są odmienne aniżeli te z programu lekowego. W publikacji Baselga 2012 wyłączono pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do mózgu lub innymi przerzutami do centralnego układu nerwowego. Takiego zapisu brak w kryteriach wyłączenia w programie lekowym. Ponadto w programie lekowym w kryteriach wyłączenia znajduje się zapis, że pacjenci z objawowym zajęciem narządów mięsaszowych definiowanym jako poważne pogorszenie funkcji narządów mięsaszowych oraz gwałtowny postęp choroby są wykluczeni, podczas gdy do badania BOLERO2 (Beck 2014) włączono pacjentów z przerzutami m.in. do płuc, wątroby, kości, ale nie sprecyzowano czy pacjenci mieli objawowe zajęcie narządów mięsaszowych czy też nie.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych. Dwie pozytywne (SMC 2013/2016 i HAS 2013/2015), dwie pozytywne z ograniczeniami (PBAC 2013, pCODR 2013) i jedną negatywną (NICE 2013).

Uwagi dodatkowe

Brak dodatkowych uwag.

13. Źródła

Analiza kliniczna	
Cook D 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5): 376-80
Dębska S 2010	Dębska S., Potemski P., <i>Leczenie hormonalne chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2</i> , <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2010, 6(6): 301-310
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, <i>Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii</i> . http://85.128.14.124/krn/ (data dostępu: 21.03.2016 r.)
Meder J 2011	Meder J., Dwilewicz-Trojaczek J., Gawrychowski K. i in., <i>Aktualne zasady postępowania dignostyczno-terapeutycznego w onkologii</i> , Wydawnictwo Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011
Krzyżak M 2010	Krzyżak M., Maślach D., Juczevska M. i in., <i>Stopień zaawansowania raka piersi wśród kobiet w województwie podlaskim w latach 2001-2002 – badania populacyjne</i> <i>Probl. Hig. Epidemiol.</i> 2010, 91(1): 83-86
Saad E 2012	Saad E. D., Research D., Paulo S. i in., <i>Overall Survival: Patient Outcome, Therapeutic Objective, Clinical Trial End Point, or Public Health Measure?</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2012, 30(15): 1750-1754
Sapierzynski R 2009	Sapierzynski R., <i>Rokowanie u pacjentów onkologicznych. Badania mikroskopowe</i> , <i>Życie Weterynaryjne</i> 2009, (84(9): 723-727
Sharma P 2013	Sharma P., Sail K., Delea T., i in., <i>Treatment patterns in HER2+/HR+ postmenopausal women with metastatic breast cancer initiating first-line treatment in a community oncology setting in the US</i> , <i>Commun Oncol</i> 2013, 10: 74-81
Shaw A 2013	Shaw A, Kim D, Nakagawa K et al. <i>Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer</i> . <i>N Engl J Med</i> 2013; 368: 2385-2394
Soransen J 1993	Soransen J. B., Klee M., Palshof T., Hansen H. H., <i>performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study</i> , <i>Br. J. Cancer</i> 1993, 67: 773-775
Stec M 2014	Stec M., Stec M., Studzińska N., <i>Menopauza a problemy seksualne kobiet</i> , <i>European Journal of Medical Technologies</i> 2014, 1(2): 54-59
Szacikowska E 2002	Szacikowska E., Kozłowski W., <i>Rola receptorów HERi heregulin w powstawaniu przerzutów raka piersi</i> , <i>Współczesna Onkologia</i> 2002, 6(5): 312–321
Szczekliak A 2012	Szczekliak A., <i>Choroby wewnętrzne 2012</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 2138, 2157-2161
Beck J 2014	Beck J. T., Hortobagyi G., Campone M. i in., <i>Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER2- advanced breast cancer in BOLERO-2</i> , <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2014, 143: 459-467
Beselga M 2012	Beselga M., Campone M., Piccart M. i in., <i>Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer</i> , <i>N Engl Med</i> 2012, 366(6): 520-529
Burris H 2013	Burris H., Lebrun F., Rugo H. i in., <i>Health-Related Quality of Life of Patients With Advanced Breast Cancer Treated With Everolimus Plus Exemestane Versus Placebo Plus Exemestane in the Phase 3, Randomized, Controlled, BOLERO-2 Trial</i> , <i>Cancer</i> 2013, 119: 1908-1915
Jackisch C 2014	Jackisch C., Grischke E-M, Schneeweiss A. i in., <i>Subgroup analysis of efficacy in routine treatment – result of the 2nd interim analysis of BRAWO, the non-interventional trial „Breast cancer treatment with everolimus and exemestane for HR+ woman”</i> , San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 9-13, 2014, San Antonio, Texas, USA. Poster P5-19-12
Piccart M 2014	Piccart M., Hortobagyi G., Campone M. i in., <i>Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2</i> , <i>Annals of Oncology</i> 2014, 25(12): 2357-2362
Rugo H 2013	Rugo H. S., Campone M., Gnant M. i in., <i>BOLERO-2: Efficacy and safety of first-line everolimus plus exemestane in advanced breast cancer</i> , Breast Cancer Symposium, September 7-9, 2013, San Francisco, California, USA. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013, 31 (26 SUPPL. 1)
Yardley D 2013	Yardley D. A., Noguchi S., Pritchard K. I. i in., <i>Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis</i> , <i>Adv Ther.</i> 2013, 30(10):870-84
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
HAS 2015	http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/afinitor_summary_ct13838.pdf http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13838_AFINITOR_PIC_REEV_Avis2_CT13838.pdf
HAS 2013	http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/afinitor_en_ct13308_def.pdf
PBAC 2013	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/everolimus-psd-07-2013.pdf
SMC 2013	https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/everolimus_Afinitor_FINAL_June_2013_amended_03.07.13_for_website.pdf
NICE 2013	https://www.nice.org.uk/guidance/ta295/resources/everolimus-in-combination-with-exemestane-for-treating-advanced-her2negative-hormonereceptorpositive-breast-cancer-after-endocrine-therapy-82600735070149

PRAC 2015	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/03/WC500184892.pdf
pCODR 2013	Pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR expert review committee, final recommendation, march 25 2013, http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-zytiga-mcrpc-fn-rec.pdf . (data dostępu: 17.04.2015 r.)
NCCN 2016	NCCN <i>Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer</i> , version 1.2016
ASCO 2014	Partridge A., Rumbpe R., Carey L. i in., Chemotherapy and Targeted Therapy for Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative (or unknown) Advanced Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, <i>J Clin Oncol</i> 2014, 32: 3307-3329, by American Society of Clinical Oncology
AGO 2015	Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO), Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer: Endocrine and "Targeted" Therapy in Metastatic Breast Cancer, Version 15.1.0 (March 2015)
ESO-ESMO 2014	Cardoso F., Costa A., Norton L. i in., ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2), <i>Annals of Oncology</i> 2014, 25(10): 1871-1888
NICE 2014	National Institute for Health and Clinical Excellence, Advanced breast cancer (update): diagnosis and treatment, July 2014, NICE clinical guideline 81, www.guidance.nice.org.uk/cg81
PUO 2013	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf
Bezpieczeństwo	
Europejska baza danych	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages , data dostępu 06.04.2016
EMA	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human_med_000633.jsp&mid=WCB01ac058001d124 , data dostępu 06.04.2016
Ekonomia	
Afinitor 2013	Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.3. Oceniona w AWA nr AOTM-OT-4351-9/2013.
Davis 2012	Davis S., Tappenden P., Cantrell A., A review of studies examining the relationship between progression-free survival and overall survival in advanced or metastatic cancer, Decision Support Unit, University of Sheffield, August 2012.
Diaby 2014	Diaby V., Adunlin G., Zeichner S. B., Avancha K., Lopes G., Gluck S., Montero A. J., Cost-effectiveness analysis of everolimus plus exemestane versus exemestane alone for treatment of hormone receptor positive metastatic breast cancer, <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2014 Sep; 147(2): 433-41.
ERG 2013	ERG 2013 - Fleeman N, Bagust A et al., Everolimus in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of breast cancer after prior endocrine therapy, 2013
Miksad 2008	Miksad R. A., Zietemann V., Gothe R. i in., Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer, <i>International Journal of Technology Assessment in Health Care</i> , 24:4 (2008), 371-383
NICE 2013	Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2-negative hormone-receptorpositive breast cancer after endocrine therapy. 2013. NICE Technology appraisal guidance (TA295)
Xie 2015	Xie J., Hao Y., Zhou Z., i in., Economic Evaluations of Everolimus Versus Other Hormonal Therapies in the Treatment of HR(+)/HER2(-) Advanced Breast Cancer From a US Payer Perspective., <i>Clinical Breast Cancer</i> 2015, Vol. 15, No. 5, e263-76

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna dla leku Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsnych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej (ICD-10 C50)”, ██████████, Warszawa, 18 czerwca 2015.
- Załącznik 2. Analiza ekonomiczna dla leku Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsnych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej (ICD-10 C50)”, ██████████, Warszawa, 6 kwietnia 2016 r.
- Załącznik 3. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsnych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej (ICD-10 C50)”, ██████████, Warszawa, 6 kwietnia 2016 r.
- Załącznik 4. Analiza racjonalizacyjna dla leku Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsnych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej (ICD-10 C50)”, ██████████, Warszawa, 7 kwietnia 2016 r.
- Załącznik 5. Uzgodniony projekt programu lekowego