

Rekomendacja nr 30/2016

z dnia 24 maja 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Afinitor (ewerolimus), tab., 5 mg, 30 tabl.; Afinitor (ewerolimus), tab., 10 mg, 30 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD- 10 C50)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Afinitor (ewerolimus), tab., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990711567;
- Afinitor (ewerolimus), tab., 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990177598;

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

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za niezasadne finansowanie ze środków publicznych ewerolimusu w leczeniu zaawansowanego raka piersi w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

Dostępne dowody z randomizowanego badania klinicznego wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu z monoterapią eksemestanem, istotnie statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji. Jednakże, brak jest danych dotyczących przeżycia całkowitego dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do programu lekowego, natomiast te dostępne odnoszą się do szerszej populacji (niezależnie od linii leczenia) i nie były one istotne statystycznie. Dodatkowo nie wykazano wpływu wnioskowanej technologii na poprawę jakości życia.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że ryzyko wystąpienia zgonu w trakcie leczenia w grupie ewerolimus + eksemestan jest o 3% większe niż w grupie stosującej eksemestan w monoterapii, a wartość parametru NNH wynosiła 35, co oznacza, że na 35 pacjentów leczonych schematem EVE+EXE wystąpi jeden zgon w trakcie leczenia.

Aktualne dowody naukowe dotyczą porównania omawianej technologii z monoterapią eksemestanem. Brak jest badań odnoszących się do jej skuteczności względem pozostałych komparatorów: tamoksifenu oraz fulwestrantu.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowany lek nie jest kosztowo efektywny nawet po uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka. Dodatkowo, na wiarygodność przedstawionych wyników ma wpływ fakt, że krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego z publikacji Piccart 2014 dla EXE+EVE i EXE krzyżują się mniej więcej w 43 miesiącu i zmieniają swój bieg kontynuując ten trend do końca okresu obserwacji. Może to podważać założenie o proporcjonalności hazardów i przyjętą przez wnioskodawcę metodologię obliczania prawdopodobieństwa zgonu, a wyniki nie będą odzwierciedlać rzeczywistości płatnika.

Podstawą wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie populacji jak najbliższe liczebności rzeczywistej. Wnioskodawca oszacował populację na podstawie oszacowań eksperckich, danych Krajowego Rejestru Nowotworów i innych danych epidemiologicznych. Wyliczenia te jednakże wskazują na wartość niższą niż ta wynikająca z danych przekazanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Przy uwzględnieniu danych NFZ wyniki analizy wpływu na budżet rosną prawie dwukrotnie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Afinitor (ewerolimus), tab., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990711567 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Afinitor (ewerolimus), tab., 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990177598 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1086.0, *Ewerolimus*. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

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 wzrostu guza.

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 2013 r. zachorowało 17 142 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 2013 roku zarejestrowano tylko 144 przypadki nowych zachorowań.

Według danych statystycznych KRN z 2013 roku w Polsce zanotowano 5 816 zgonów u kobiet oraz 65 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 2013 roku, na nowotwór piersi w Polsce zachorowało 12 040 kobiet po menopauzie (≥55 lat).

Alternatywna technologia medyczna

Najnowsze wytyczne kliniczne wskazują, że w przypadku kobiet u których terapia niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI – ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*) okazała się nieskuteczna można rozważyć podawanie 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.

Aktualnie we wnioskowanym wskazaniu refundowane są monoterapie: eksemestanem, fulwestrantem, tamoksifenem.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ewerolimus oddziałuje na stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF – ang. *vascular endothelial growth factor*), nasilającego procesy angiogenezy guza.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Afinitor posiada 3 wskazania rejestracyjne:

- leczenie 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;
- leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym;
- leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).

Natomiast wnioskowane wskazanie to:

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

Poprzez zawarte w propozycji PL kryteria włączenia oraz wykluczenia, stanowi ono zawężenie wskazania rejestracyjnego dotyczącego raka piersi.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analiza kliniczna wnioskodawcy została przeprowadzona w oparciu o następujące dowody naukowe:

- BOLERO-2 – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z eksemestanem (EVE+EXE) względem monoterapii eksemestanem (PLC+EXE). Wiarygodność metodologiczną oceniono na 5 (na 5 możliwych) punktów w skali Jadad. Ogólnie do badania włączono 724 pacjentów (ewerolimus przyjmowało 485), jednakże populacje zgodną z wnioskiem stanowiło 137 pacjentów (ewerolimus przyjmowało 100). Mediana okresu obserwacji w zależności od publikacji wynosiła od 17,7 miesiąca do 39,3 miesiąca.
- BRAWO – prospektywne badanie jednoramienne mające na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestanem w populacji docelowej. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 6 (na 8 możliwych) punktów w skali NICE (brak przedstawienia jasnej definicji punktów końcowych oraz brak informacji czy chorzy włączani byli kolejno do badania). Natomiast w skali NOS, dobór próby oceniono na 4 gwiazdki (na 4 możliwe), a punkty końcowe na 2 gwiazdki (na 3 możliwe). Ogólnie do badania włączono 500 pacjentów, jednakże populacje zgodną z wnioskiem stanowiło 131 pacjentów.

Skuteczność

Zgodnie w wynikami badania BOLERO-2 (uwzględniając populację docelową) stosowanie EVE+EXE w porównaniu z PLC+EXE wiązało się z istotnie statystycznie:

- Niższym o 61% ryzykiem wystąpienia progresji (na podstawie lokalnej oceny badaczy) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 18 miesięcy – hazard względny (HR – ang. *hazard ratio*) wyniósł 0,39 (95% CI: 0,25; 0,62);
- Niższym o 68% ryzykiem wystąpienia progresji (na podstawie niezależnej oceny centralnej) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 18 miesięcy – HR=0,32 (95% CI: 0,18; 0,57).

Zgodnie w wynikami badania BOLERO-2 (uwzględniając populację docelową) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla punktu końcowego – czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia.

Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności EVE+EXE vs PLC+EXE w odniesieniu do przeżycia całkowitego we wnioskowanej populacji, wnioskodawca przedstawił wyniki w szerszej populacji chorych, niezależnie od linii leczenia (pochodzące z badania BOLERO-2). Czas przeżycia całkowitego w

populacji ogólnej u chorych w grupie badanej wynosił 31,0 miesięcy, natomiast w grupie kontrolnej wynosił 26,6 miesięcy. Jednakże różnica nie była istotna statystycznie.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w badaniu BRAWO w grupie chorych stosujących ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia, w momencie odcięcia danych po 12 miesiącach obserwacji czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS – ang. *progression-free survival*) wynosił 10,1 miesiąca. W podgrupie chorych, u których stwierdzono szybką progresję choroby (wystąpienie progresji ≤ 12 miesięcy) po zastosowaniu terapii adjuwantowej mediana PFS wynosiła 10,4 miesiąca, natomiast w podgrupie chorych, u których okres wolny od nawrotu choroby trwał dłużej niż 12 miesięcy, mediana PFS wynosiła 14,0 miesięcy.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania BOLERO-2, w grupie pacjentów przyjmujących EVE+EXE w porównaniu z PLC+EXE odnotowano:

- większą ilością zgonów w trakcie leczenia, w grupie ewerolimus + eksemestan odnotowano 4,6% (n=22), natomiast 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 grupie stosującej eksemestan w monoterapii 0,4% (n=1);
- większą ilością zgonów w trakcie leczenia spowodowanych progresją choroby, w grupie ewerolimus + eksemestan odnotowano 2,9% (n=14), natomiast w grupie stosującej eksemestan w monoterapii 1,3% (n=3).

Ponieważ w publikacji nie podano informacji o znamienności statystycznej wyników w ramach obliczeń własnych obliczono następujące parametry: iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*), ryzyko względne (RR – ang. *relative risk*), różnica ryzyk (RD – ang. *risk difference*) oraz liczbę pacjentów, u których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (NNH – ang. *number needed to harm*).

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 nie były istotne statystycznie, 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.

Zgodnie z wynikami badania BOLERO-2 stosowanie EVE+EXE w porównaniu z PLC+EXE wiązało się z istotną statystycznie większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych:

- ogółem (we wszystkich stopniach nasilenia): 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 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.

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 opracowanym przez Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), dotyczącym stosowania ewerolimusu u chorych podano, iż podczas stosowania ewerolimusu w hiszpańskiej bazie monitorowania bezpieczeństwa leków odnotowano 6 przypadków obrzęku limfatycznego.

Zgodnie z ChPL Afinitor najczęstsze działania niepożądane 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.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- wyniki dla czasu przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) odnosiły się do populacji ogólnej badania BOLERO-2 (niezależnie od linii leczenia) – możliwe, że wynik dla populacji wnioskowanej byłby inny;
- badanie BOLERO-2 dotyczy porównania skuteczności EVE+EXE vs PLC+EXE. Natomiast, ze względu na brak badań, porównanie z pozostałymi komparatorami (tamoksifen, fulwestrant) nie było możliwe.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- odnaleziono tylko jedno randomizowane badanie dotyczące wnioskowanej technologii, wnioskowanie w oparciu o wyniki jednej próby klinicznej jest niepewne;
- wyniki dotyczące zgonów w trakcie leczenia BOLERO-2 zostały dostarczone przez wnioskodawcę, nie były wcześniej publikowane;
- 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;
- 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;
- 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 eksemestaniem (wnioskowany program lekowy wyklucza chorych po leczeniu eksemestaniem);
- 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);
- 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 neoadjuwanty 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:
 - w publikacji Baselga 2012 wyłączono pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do mózgu lub innymi przerzutami do centralnego układu nerwowego, natomiast brak jest takiego zapisu w kryteriach wyłączenia w programie lekowym;
 - w proponowanym 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów z perspektywy płatnika (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz wspólnej (NFZ + pacjent) w 25 letnim horyzoncie czasowym.

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 teleradioterapii 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.

Po uwzględnieniu powyższych założeń wnioskodawca oszacował ICUR, który w zależności od uwzględnionych dawek wynosił:

- z perspektywy NFZ:
 - bez RSS – od 206 944,20 PLN do 216 012,94 PLN;
 - po uwzględnieniu RSS – ██████████ PLN;
- z perspektywy wspólnej
 - bez RSS – 206 269,14 PLN do 299 444,57 PLN;
 - z RSS – ██████████ PLN.

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości tylko w przypadku zmiany stopy dyskontowej na 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów, powodowało zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji nieopłacalnej (ICUR>3xPKB *per capita*) EVE+EXE w porównaniu z EXE staje się interwencją opłacalną (ICUR>3xPKB *per capita*). Dla pozostałych wariantów oszacowań technologia jest nieefektywna kosztowo.

Cena progowa oszacowana na podstawie powyższych wskaźników ICUR wynosi (w nawiasie podano ceny progowe po uwzględnieniu RSS) wynosiła:

- Z perspektywy NFZ
 - Afinitor 5 – 5 709,82 PLN (████████) PLN;
 - Afinitor 10 - 7 632,59 PLN (████████) PLN;
- Z perspektywy wspólnej:
 - Afinitor 5 – 5 748,21 PLN (████████) PLN);
 - Afinitor 10 – 7 683,90 PLN (████████) PLN.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- analizując wykres krzywych Kaplana-Meiera dla OS z publikacji Piccart 2014, 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.
- ze względu na brak badań, przedstawiono analizę kosztową jedynie z jednym komparatorem (pominięto tamoksifen oraz fulwestrant możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu).

Natomiast na niepewność przedstawionych wyników największy wpływ ma fakt, iż wnioskodawca w swoich analizach przyjął 25 letni horyzont czasowy. Natomiast przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego jest obarczone zbyt dużą niepewnością ze względu na:

- brak 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,
- brak istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym w populacji ogólnej (niezależnie od linii leczenia).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił randomizowane badania dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną, dlatego też nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta w trzyletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono następujące koszty:

- 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.

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy liczebność populacji będzie wynosić:

- 139 pacjentów w 1 roku;
- 186 pacjentów w 2 roku;
- 223 pacjentów w 3 roku.

Przy uwzględnieniu powyższych założeń lek Afinitor spowoduje wzrost wydatków z perspektywy NFZ o (w nawiasach podano wyniki z uwzględnieniem RSS):

- 8 821 157 PLN ([redacted] PLN) w 1 roku;
- 24 308 523 PLN ([redacted] PLN) w 2 roku;
- 36 203 396 PLN ([redacted] PLN) w 3 roku.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników w największym stopniu ma rozbieżność pomiędzy liczebnością populacji oszacowaną przez wnioskodawcę, a danymi NFZ. 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 eksemestaniem (ok. 300 pacjentów). Jednakże przekazane przez NFZ dane, wskazują na wyższą wartość corocznej zachorowalności na raka piersi niż wynikałoby to z raportu KRN. Przy uwzględnieniu populacji zgodnej z danymi NFZ lek Afinitor spowoduje wzrost wydatków z perspektywy NFZ o (w nawiasach podano wyniki z uwzględnieniem RSS):

- 14 741 298 PLN ([redacted] PLN);
- 41 242 470 PLN ([redacted] PLN);
- 63 080 325 PLN ([redacted] PLN).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy, proponowany RSS nie zapewnia kosztowej efektywności omawianej technologii. Dlatego też zasadnym jest pogłębienie instrumentu w celu obniżenia wartości ICUR poniżej ustawowego progu opłacalności.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Populacje z badania BOLERO2 (zarówno z publikacji Beck 2014 jak i Baselga 2012) są odmienne aniżeli ta definiowana kryteriami włączenia do programu lekowego. W publikacji Baselga 2012 wyłączone 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające 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.

Zgodnie z przedstawionymi wyliczeniami wnioskodawcy, wprowadzenie tego rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016 – w ramach terapii systemowej zaleca stosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem (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 tamoksyfenem)
- Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) 2015 – w I linii leczenia przerzutowego raka piersi u kobiet po menopauzie, stosujących inhibitory aromatazy w ramach terapii adjuwantowej, między innymi zaleca stosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem (nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy po leczeniu NSAI w ramach terapii adjuwantowej);
- European School of Oncology/European Society of Medical Oncology (ESO-ESMO) 2014 – ewerolimus podawany w skojarzeniu z eksemestanem stanowi opcję leczenia kobiet po menopauzie, u których wystąpiła progresja po leczeniu inhibitorem aromatazy, ponieważ wydłuża on czas przeżycia wolnego od progresji choroby o 5 miesięcy.
- Polska Unia Onkologii (PUO) 2013 – połączenie eksemestanu z ewerolimusem 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 hormonoterapii.

- Rekomendacje National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2014 oraz American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2014 ogólnie odnoszą się do leczenia raka piersi.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanej technologii:

- 2 pozytywne:
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2013/2016 – w 2013 r rekomendacja była negatywna ze względu na brak wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej w celu uzyskania akceptacji przez SMC. Natomiast 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 (Patient Access Scheme).
 - Haute Autorité de Santé 2013/2015 – w 2013 HAS zarekomendował włączenie na listę leków refundowanych (w ramach hospitalizacji) wnioskowanej technologii. Jednakże komisja zaznaczyła, że oczekuje na pojawienie się nowych danych medycznych z badania BOLERO-2, które mogą wpłynąć na decyzję o dalszym finansowaniu. 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. Pomimo tego komisja zarekomendowała utrzymanie terapii skojarzonej eksemestan + ewerolimus na liście/wykazie leków zatwierdzonych do stosowania 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. Terapia skojarzona eksemestan + ewerolimus została wdrożona jako jedna z strategii leczenia w ramach terapii adiuwantowej przed chemioterapią.
- 2 pozytywne, ale z ograniczeniami:
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2013 - Rolą ewerolimusu jest przywrócenie komórkom raka piersi hormonozależności i wrażliwość na hormonoterapię. 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. Ponadto, PBAC ogranicza wykorzystanie ewerolimusu do pacjentów, u których występuje wznowienie lub progresja choroby po leczeniu NSAI. PBAC zaznaczył także, że wymagane jest dostarczenie ostatecznych danych dotyczących czasu przeżycia całkowitego chorych z badania BOLERO-2.
 - Pan-Canadian Oncology Drug Review 2013 – Na podstawie oceny skuteczności pCODR rekomenduje finansowanie ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestanem 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 pod warunkiem, że kosztowa efektywność ewerolimusu zostanie poprawiona do akceptowalnego poziomu. Ponadto finansowanie produktu Afinitor jest rekomendowane tylko w sytuacjach gdy onkolog zaleci stosowanie eksemestanu.

pCODR wskazuje na brak opłacalności stosowania ewerolimusy przy zaproponowanej cenie leku.

- 1 negatywną:
 - NICE 2013 – jako uzasadnienie takiej decyzji podano:
 - 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 ewerolimusem z eksemestanem i chemioterapią
 - brak przekonujących dowodów, że ewerolimus (plus eksemestan) zapewnia istotne i znaczące korzyści zdrowotne przekraczające wartości obliczone w QALY
 - ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem nie jest efektywny kosztowo

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Afinitor jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Cypr, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy. We wszystkich poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Bułgarii, Chorwacji, Finlandii, Rumunii, Słowenii i we Włoszech stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek jest finansowany w 5 krajach (Chorwacja, Estonia, Portugalia, Słowacja i Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.02.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.375.2015.9.KKU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Afinitor (ewerolimus), tab., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990711567; Afinitor (ewerolimus), tab., 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990177598; w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusy (ICD-10 C50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 46/2016 z dnia 16 maja 2016 roku w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus) kod EAN: 5909990711567, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusy (ICD-10 C50)” oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 47/2016 z dnia 16 maja 2016 roku w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus) kod EAN: 5909990711598, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusy (ICD-10 C50)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2016 z dnia 16 maja 2016 roku w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus) kod EAN: 5909990711567, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusy (ICD-10 C50)”

2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2016 z dnia 16 maja 2016 roku w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus) kod EAN: 5909990711598, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD-10 C50)”
3. Raport nr OT.4351.8.2016. 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.