



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 14/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku  
Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: rozsiały rak piersi  
(ICD-10: C50.9)

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9).*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana, najważniejszymi czynnikami 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). Ewerolimus (Afinitor) 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.*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono nieliczne dowody naukowe dobrej i średniej jakości, w odnalezionych badaniach nie wykazano istotnie statystycznej różnicy pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego.

### Bezpieczeństwo stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji.

### Konkurencyjność cenowa oraz alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Koszt 3- miesięcznej terapii 1 pacjenta wg cen obecnie obowiązujących został oszacowany przez wnioskodawcę na ok. [REDAKTED]; koszt terapii rocznej ok. [REDAKTED]. Taka wysokość kwartalnego i rocznego kosztu terapii w przypadku objęcia terapią wszystkich pacjentów, którzy mogą się do niej kwalifikować oznacza (wg oszacowań AOTMiT) wydatek po stronie płatnika publicznego w wysokości [REDAKTED] rocznie.

### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

ESO-ESMO 2017\* (Europa): Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego raka piersi (rak piersi miejscowo zaawansowany i z przerzutami).

ER-pozytywny/HER-2 negatywny (luminalny) zaawansowany rak piersi:

1. Hormonoterapia jest preferowaną opcją w leczeniu choroby z pozytywnym wskaźnikiem receptorów hormonalnych, także w przypadku choroby trzewnej, chyba że występuje kryzys trzewny (visceral crisis) lub istnieje obawa/udowodniono oporność endokrynologiczna (of endocrine resistance) [1A];
2. Preferowaną opcją w I linii leczenia, u pacjentek po menopauzie, zależy od typu i długości trwania hormonoterapii adjuwantowej, a także od czasu zakończenia hormonoterapii (HTH) adjuwantowej, może nim być inhibitor aromatazy, tamoksyfen lub fulwestrant [1A];
3. Skojarzenie niesteroidowego inhibitora aromatazy (AI) oraz fulwestrantu w pierwszej linii leczenia u chorych po menopauzie skutkowało istotną poprawą w zakresie PFS oraz OS w porównaniu do inhibitora aromatazy w monoterapii w jednym badaniu III fazy oraz brakiem korzyści w drugim badaniu o zbliżonym projekcie. Analiza w podgrupach sugeruje, że korzyść odnoszą pacjentki bez wcześniejszej ekspozycji na adjuwantową hormonoterapię (tamoksyfen). Na podstawie tych danych, skojarzona hormonoterapia może być oferowana niektórym pacjentkom z rakiem piersi

- z przerzutami bez wcześniejszej ekspozycji na adjuwantową hormonoterapię [2B];
4. Dodatek ewerolimusu do inhibitora aromatazy jest uzasadniony dla niektórych pacjentek po menopauzie, u których nastąpiła progresja choroby po stosowaniu niesteroidowego inhibitora aromatazy, jako że istotnie przedłuża PFS, aczkolwiek bez wykazania korzyści w zakresie OS. Decyzja o terapii powinna liczyć się z toksycznością związaną z tym skojarzeniem i być rozważana dla każdego pacjenta oddzielnie [1B];
  5. Tamoksyfen także może być stosowany w skojarzeniu z ewerolimusem [2B];
  6. Dodatek inhibitora CDK4/6 palbocyklibu do inhibitora aromatazy, jako I linia leczenia, u kobiet po menopauzie (z wyjątkiem pacjentek, u których nawrót wystąpił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej inhibitorem aromatazy), skutkowało istotną poprawą w zakresie PFS (10 miesięcy), z akceptowalnym profilem toksyczności, i tym samym jest preferowaną opcją terapeutyczną, jeżeli jest dostępny. Oczekuje się na wyniki w zakresie OS [1A];
  7. ESMO MCBS: 3^;
  8. Dodatek inhibitora CDK4/6 palbocyklibu do fulwestrantu, powyżej I linii terapii, u pacjentek przed/około/po menopauzie, prowadziło do znaczącej poprawy w zakresie PFS (5 miesięcy), jakości życia i jest traktowana jako opcja leczenia. Oczekuje się na wyniki w zakresie OS;
  9. U pacjentek przed i około menopauzy antagonisty LHRH powinien być zastosowany;
  10. Obecnie brak jest biomarkerów predykcyjnych, z wyjątkiem statusu receptora hormonalnego, umożliwiających określenie pacjentek, które odniosłyby korzyści z terapii ww. substancjami czynnymi. Dalsze badania są potrzebne [1A];
  11. ESMO MCBS: 4^;
  12. Optymalna sekwencja substancji stosowanych w terapii hormonalnej po pierwszej linii HTH jest niejasna. Zależy ona od wcześniej stosowanych substancji w ramach terapii (neo)adjuwantowej i I linii leczenia zaawansowanego raka piersi. Możliwe do zastosowania leki to: inhibitory aromatazy (AI), tamoksyfen, fulwestrant + palbocyklib; AI + ewerolimus, tamoksyfen + ewerolimus, fulwestrant, octan megestrolu oraz estradiol;
  13. Obecnie brak jest informacji o porównywalności różnych skojarzeń czynników hormonalnych i biologicznych między sobą i między chemioterapią w monoterapii. Aktualnie prowadzone są badania [1A];
  14. U kobiet przed menopauzą, u których zdecydowano o zastosowaniu HTH, supresja/abłacja jajników z dodatkową HTH jest preferowaną opcją [1B];

15. Ablacja jajników poprzez obustronną laparoskopową owariektomię zapewnia definitywną supresję estrogenów i antykoncepcję, zapobiega początkowej reaktywacji choroby (tumor flare) podczas terapii antagonistami LHRH i może zwiększyć prawdopodobieństwo włączenia do badań klinicznych;
16. Pacjentki powinny być informowane na temat możliwości supresji/abłacji jajników i decyzja powinna być podejmowana indywidualnie [Opinia ekspercka];
17. U kobiet przed menopauzą dodatkowym czynnikiem hormonalnym może być inhibitor aromatazy lub tamoksyfen w zależności od typu i czasu trwania wcześniejszej adjuwantowej HTH, jednakże zastosowanie inhibitora aromatazy koniecznie wymaga zastosowanie supresji/abłacji jajników [1B];
18. Fulwestrant jest także wartościową opcją terapeutyczną, jednak podczas jego stosowania także wymagana jest supresja/abłacja jajników [1C].

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji, nr OT.422.17.2017, „Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9)”. Data ukończenia: 11 stycznia 2018 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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 2016, poz.1764 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.