



Opinia nr 2/2018

z dnia 18 stycznia 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa, za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9).

Odnaleziono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z eksemestanem względem monoterapii eksemestanem. Nie wykazano w nim aby stosowanie ewerolimusu wydłużało przeżycie. Dodatkowo nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie czasu do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia. Zgodnie z wynikami badania stosowanie terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji o ok 4 miesiące (11,07 vs 7,23).

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: tamoksyfenu oraz fulwestrantu.

Powyższe wnioskowanie jest zgodne z przedstawionym w ramach Rekomendacji nr 30/2016 z dnia 24 maja 2016 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)”. Wspomniana rekomendacja negatywnie odnosiła się do finansowania omawianego leku w ramach programu lekowego.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznaną. 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 zakończony urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zachowawcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszy wiek 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.

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

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).

Alternatywne technologie medyczne

Selekcji komparatorów dokonano na podstawie dokumentów wytworzonych w procesie oceny leku Afinitor we wskazaniu w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi ewerolimusem (ICD-10 C50)” (jako komparatory wskazano: eksemestan, fulwestrant oraz

tamoksyfen podawane w monoterapii) oraz dodatkowo na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych (anastrozol, letrozol). Uwzględniając wysokość limitu finansowania produktów leczniczych na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia ws. wykazu refundowanych leków na dzień 2018-01-01.

Zgodnie z odszukаныmi wytycznymi klinicznymi w omawianym wskazaniu może być stosowany również palbocyklib. Jednakże preparat zawierający palbocyklib nie jest refundowany w Polsce, otrzymał negatywną opinię Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją (Rekomendacja nr 74/2017 z dnia 15 listopada 2017 r. Prezesa AOTMiT) oraz został negatywnie oceniony przez Agencję we wskazaniu rak piersi (ICD 10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (Opinia nr 6/2017 z dnia 23 listopada 2017 r. AOTMiT).

W związku z dużą ilością schematów terapeutycznych zalecanych w wytycznych klinicznych oraz brakiem przedstawienia w zleceniu MZ wcześniej stosowanych schematów leczenia nie można określić, która z przedstawionych alternatywnych technologii lekowych jest właściwym komparatorem.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ewerolimus oddziałuje na stężenie czynnika wzrostu śródbłonka 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 eksemestaniem 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 śródbłonka naczyniowego)
- leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopień G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

- BOLERO-2 – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ewerolimus podawanego w skojarzeniu z eksemestaniem (EVE+EXE) względem monoterapii eksemestaniem (PLC+EXE). Wiarygodność metodologiczną oceniono na 5 (na 5 możliwych) punktów w skali Jadad. Ogólnie do badania włączono 724 pacjentów (ewerolimus przyjmowało 485), jednakże populację 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.
- BRAVO – prospektywne badanie jednoramienne mające na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestaniem 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 populację 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*) wynosił 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, posłużono się wynikami w szerszej populacji chorych, niezależnie od linii leczenia (pochodzącymi 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 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.

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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Afinitor jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych;
- nowotworów neuroendokrynnych trzustki;
- nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc
- nowotwory nerkowokomórkowe.

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

W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- wyniki dla czasu przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) odnoszą 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:

- 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 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 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.

Efektywność technologii alternatywnych

W związku z dużą ilością schematów terapeutycznych zalecanych w wytycznych klinicznych oraz brakiem przedstawienia w zleceniu MZ wcześniej stosowanych schematów leczenia nie można określić, która z przedstawionych alternatywnych technologii lekowych jest właściwym komparatorem.

Ocena konkurencyjności cenowej

Aktualnie produkt leczniczy Afinitor jest refundowany w ramach programów lekowych: „Leczenie Raka Nerki (ICD-10 C 64)”, „Leczenie Wysoko Zróżnicowanego Nowotworu Neuroendokrynnego Trzustki (ICD-10 C25.4)”. Lek wydawany jest pacjentom bezpłatnie.

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego Afinitor (tabl., 10 mg, 30 szt.) wynosi 16 967,14 PLN, natomiast wg komunikatu DGL, o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-wrzesień 2017 r. średni koszt ponoszony przez NFZ na refundację jednego opakowania leku Afinitor (tabl., 10 mg, 30 szt.) wynosi 11 748,19 PLN.

Biorąc pod uwagę technologie stosowane w omawianym wskazaniu koszt 3 cykli terapii wynosi:

- doustne inhibitory aromatazy – 178,17 PLN;
- tamoksyfen – 42,09 PLN;
- fulwestrant – 11 340,00 PLN.

Natomiast koszt 3 cykli terapii lekiem Afinitor wynosi:

- uwzględniając cenę hurtową brutto ze zlecenia MZ - ██████████
- uwzględniając średni koszt NFZ zgodny z danymi DGL – 35 244,57 PLN.

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie analizy weryfikacyjnej dotyczącej oceny zastosowania leku w Afinitor w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi ewerolimusem (ICD-10 C50)” na:

- 223 pacjentów rocznie – uwzględniając dane KRN oraz rozpowszechnienie omawianej technologii przyjęte na podstawie opinii ekspertów;
- 599 pacjentów rocznie – uwzględniając dane NFZ dotyczące rocznej zachorowalności pacjentów z rozpoznaniem C50.

Koszty ewerolimusu oszacowano zgodnie z akapitem dotyczącym oceny konkurencyjności cenowej. Nie wzięto pod uwagę możliwości przerwania leczenia oraz zgonu pacjentki podczas terapii. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego rocznego kosztu (uwzględniając cenę hurtową brutto) oraz wielkości populacji:

- na podstawie danych KRN:
 - Kwartalny koszt:
 - Cena hurtowa brutto ze zlecenia MZ – [REDACTED];
 - Średni koszt na podstawie DGL – 7,86 mln PLN;
 - Roczny koszt:
 - Cena hurtowa brutto ze zlecenia MZ – [REDACTED];
 - Średni koszt na podstawie DGL – 31,87;
- na podstawie danych NFZ:
 - Kwartalny koszt:
 - Cena hurtowa brutto ze zlecenia MZ – [REDACTED];
 - Średni koszt na podstawie DGL – 21,11 mln PLN;
 - Roczny koszt:
 - Cena hurtowa brutto ze zlecenia MZ – [REDACTED];
 - Średni koszt na podstawie DGL – 85,62;

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi:

- European School of Oncology – European Society of Medical Oncology (ESO-ESMO) 2017;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016;
- Polska Unia Onkologii (PUO) 2013.

Wszystkie wytyczne zalecają stosowanie ewerolimusu w skojarzeniu, jako jedną z opcji leczenia, u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi. W wytycznych zaleca się stosowanie

ewerolimusu z eksemestanem (zgodnie z ChPL Afinitor), a także w połączeniu z tamoksyfenem i fulwestrantem;

Wytyczne ESO-ESMO z 2017 roku wskazują, iż dodatek ewerolimusu do inhibitora aromatazy jest uzasadniony dla niektórych pacjentek po menopauzie, u których nastąpiła progresja choroby po stosowaniu niesteroidowego inhibitora aromatazy, jako jeden z możliwych do zastosowania schematów leczenia. Decyzja o terapii powinna liczyć się z toksycznością związaną z tym skojarzeniem i być rozważana dla każdego pacjenta oddzielnie; tamoksyfen także może być stosowany w skojarzeniu z ewerolimusem.

NCCN (wytyczne z 2017 r.) rekomenduje stosowanie ewerolimusu, jako jedną z opcji leczenia, u kobiet po menopauzie z HER-2 negatywnym nawrotowym lub IV stopnia rakiem piersi w skojarzeniu z eksemestanem (u pacjentek, które spełniają kryteria włączenia do badania BOLERO-2), fulwestrantem i tamoksyfenem.

W wytycznych ASCO 2016 rekomendowano stosowanie ewerolimusu, jako jedną z terapii celowanych, w skojarzeniu z eksemestanem, u kobiet po menopauzie z HR-dodatnim przerzutowym rakiem piersi, które wcześniej leczone były niesteroidowymi inhibitorami aromatazy w skojarzeniu z/bez linią chemioterapii, przed lub po leczeniu fulwestrantem

Polskie wytyczne kliniczne z 2013 roku (aktualizacja na dzień 03.12.2014) 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.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.12.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5841.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie 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: rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9) oraz raportu nr OT.422.17.2017 Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.