



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Letrozol, anastrozol i eksemestan  
we wskazaniu:**

hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie  
hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego  
nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii  
uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych  
niż określone w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania  
leków zawierających daną substancję czynną  
we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce  
Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.56.2019

Data ukończenia: 22.11.2019 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>PAL</b>	pa bocyklib
<b>PLC / PBO</b>	placebo
<b>LET</b>	letrozol
<b>RBC / RIB</b>	rybocyklib
<b>HER2</b>	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
<b>ICD</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem)
<b>HR</b>	hazard względny (ang. Hazard ratio)
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. Confidence interval)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Problem zdrowotny</b> .....	<b>6</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	6
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	6
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne</b> .....	<b>7</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	7
4.2. Alternatywne technologie medyczne.....	9
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych</b> .....	<b>10</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii</b> .....	<b>11</b>
<b>Poziom dowodów</b> .....	<b>13</b>
<b>Siła rekomendacji:</b> .....	<b>13</b>
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych</b> .....	<b>15</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	15
7.2. Opis badań włączonych do analizy .....	16
7.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	16
7.3.1. Ograniczenia analizy klinicznej.....	24
7.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	24
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</b> .....	<b>25</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	25
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy .....	26
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>27</b>
<b>10. Źródła</b> .....	<b>31</b>
<b>11. Załączniki</b> .....	<b>32</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	32

## 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2019-10-25  
PLR.4604.1224.2019.MO

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):*

Substancje czynne zawierające letrozol, anastrozol, eksemestan w zakresie: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

*Typ zlecenia:* art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

*Oceniana technologia medyczna:*

- anastrozol,
- eksemestan,
- letrozol.

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne anastrozol, eksemestan, letrozol, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.10.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w rozdziale 8.1. *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych.*

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):*

Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 23.10.2019 r. znak PLR.4604.1224.2019.MO (data wpływu do AOTMiT: 25.10.2019 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- letrozol,
- anastrozol,
- eksemestan.

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Wskazanie przekazane z pismem pierwotny zostało zmienione pismem z dnia 28.10.2019 r. znak PLR.4604.1224.2019.MO (data wpływu do AOTMiT: 28.10.2019 r.) na: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Wraz ze zleceniem pierwotnym przekazano również część korespondencji MZ z prof. dr. hab. med. Maciejem Krzakowskim – Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii klinicznej. W korespondencji tej odnoszono się do braku refundacji inhibitorów aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan) w I rzucie hormonoterapii zaawansowanego raka piersi, co może utrudniać realizację programu lekowego B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10: C50), który jest finansowany ze środków publicznych (Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 23.10.2019 r.). Zgodnie z zapisami tego programu lekowego inhibitory aromatazy u pacjentek z hormonozależnym i HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi mogą być zastosowane w skojarzeniu z palbocyklibem lub rybocyklibem.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

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

Źródło: AWA nr OT.4331.37.2018

#### Epidemiologia

W 2013 r. zarejestrowano w Polsce 17 286 nowych zachorowań (w tym 144 u mężczyzn; współczynnik zachorowalności 44,9/ 100 000) i 5 881 zgony z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,3/ 100 000).

Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce.

W roku 2014 standaryzowany współczynnik zapadalności na raka piersi wyniósł w Polsce 51,6, co stanowiło 22% wszystkich zarejestrowanych nowotworów u kobiet.

Wraz ze wzrostem zapadalności odnotowuje się równocześnie spadek współczynnika śmiertelności w grupie wiekowej kobiet 20-49 oraz jego stabilizację w kolejnym przedziale wiekowym (50-69 lat). U kobiet w starszym wieku (> 70 lat) nadal obserwuje się wysoką umieralność z powodu raka piersi. Niższa śmiertelność związana jest ze zmianą struktury zaawansowania wykrywanych i rejestrowanych nowotworów piersi - częściej wykrywane są nowotwory we wczesnym stadium.

Źródło: AWA nr OT.4331.37.2018

#### Rokowanie

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Około 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5-ciu lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV - <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Źródła: Szczeklik 2017

### 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr. hab. med. Macieja Krzakowskiego, obecna liczba chorych w Polsce z określonym przez wniosek wskazaniem:

- „Spośród chorych z rozpoznaniem raka piersi stan hormonozależności z jednoczesnym ujemnym stanem HER2 paliatywne leczenie pierwszej linii z udziałem inhibitorów aromatazy jest stosowane obecnie u około 1000 chorych, ale dodatkowo należy uwzględnić chore ze wskazaniami do wymienionego leczenia i rozpoznaniem ustalonym w latach poprzednich (...)”.

## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną letrozol, anastrozol i eksemestan. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowanych jest 8 produktów leczniczych zawierających anastrozol, 3 produkty lecznicze zawierające eksemestan i 8 produktów leczniczych zawierających letrozol. Leki te są dostępne w ramach refundacji aptecznej we wskazaniach rejestracyjnych:

- produkty lecznicze zawierające substancje czynne anastrozol i letrozol: nowotwory złośliwe - rak piersi w II rzucie hormonoterapii, wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii,
- produkty lecznicze zawierające substancję czynną eksemestan: nowotwory złośliwe; rak piersi w II rzucie hormonoterapii.

Aktualnie leki te nie jest finansowany w ramach ocenianego wskazania off-label.

**Tabela 1. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego zawierającego anastrozol (na podstawie ChPL Egistrozol)**

<b>Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna</b>	L02B G03; Antagoniści hormonów i leki pokrewne, inhibitory aromatazy
<b>Substancja czynna</b>	anastrozol
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu leczniczego Egistrozol u pacjentek dorosłych, w tym w podeszłym wieku, to jedna tabletką 1 mg doustnie, raz na dobę. U pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu, zaleca się hormonalne leczenie uzupełniające przez 5 lat.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Anastrozol jest silnie działającym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie wytwarzany w tkankach obwodowych na drodze przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron ulega następnie przekształceniu do estradiolu. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi zmniejszenie stężenia estradiolu we krwi wywołuje poprawę. Stosując bardzo czułe testy stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie anastrozolu w dawce 1 mg na dobę powoduje zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80%. Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej.

Źródło: ChPL Egistrozol

**Tabela 2. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego zawierającego eksemestan (na podstawie ChPL Etadron)**

<b>Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna</b>	L02BG06; steroidowy inhibitor aromatazy, lek przeciwnowotworowy
<b>Substancja czynna</b>	eksemestan
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Dawkowanie</b>	<u>Pacientki dorosłe oraz w podeszłym wieku</u> Zalecana dawka eksemestanu to jedna tabletką 25 mg raz na dobę, najlepiej przyjmowana po posiłku. U pacjentek z wczesnym rakiem piersi leczenie eksemestaniem należy prowadzić tak, by łączny czas hormonalnego leczenia skojarzonego (tamoksyfen a następnie eksemestan) wynosił 5 lat, bądź też krócej, jeżeli dojdzie do nawrotu guza. U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi leczenie eksemestaniem należy kontynuować do czasu stwierdzenia wyraźnej progresji guza. Nie jest wymagana zmiana dawki u pacjentek z niewydolnością wątroby lub nerek. <u>Dzieci i młodzież</u> Produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Eksemestan jest nieodwracalnym steroidowym inhibitorem aromatazy, zbliżonym strukturalnie do naturalnie występującego androstendionu. U kobiet po menopauzie estrogeny są wytwarzane głównie w tkankach obwodowych z androgenów w wyniku ich konwersji z udziałem enzymu aromatazy. Zmniejszenie stężenia estrogenów przez hamowanie aromatazy, stanowi skuteczny i wybiórczy sposób leczenia hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie. U kobiet po menopauzie eksemestan podany doustnie już od dawki 5 mg istotnie zmniejsza stężenie estrogenów w surowicy, powodując maksymalną supresję (>90%) po podaniu w dawce 10-25 mg. W organizmie kobiet po menopauzie z rakiem piersi, leczonych dawką 25 mg na dobę całkowita aromatyzacja uległa zmniejszeniu o 98%.

Źródło: ChPL Etadron

**Tabela 3. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego zawierającego letrozol (na podstawie ChPL Etruzil)**

<b>Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna</b>	L02BG04; leczenie endokrynologiczne. Antagoniści hormonów i leki powiązane: inhibitor aromatazy
<b>Substancja czynna</b>	letrozol
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku</u></p> <p>Zalecana dawka leku Etruzil wynosi 2,5 mg raz dziennie. U pacjentek w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikowania dawki. U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub z obecnością przerzutów leczenie produktem leczniczym Etruzil należy kontynuować do czasu ewidentnej progresji choroby nowotworowej. W leczeniu uzupełniającym lub przedłużonym leczeniu uzupełniającym terapię produktem leczniczym Etruzil należy kontynuować przez 5 lat lub do czasu wystąpienia wznowy nowotworu, w zależności od tego co nastąpi jako pierwsze. W leczeniu uzupełniającym można też rozważyć schemat leczenia sekwencyjnego (letrozol przez 2 lata a następnie tamosyfen przez 3 lata). W leczeniu neoadjuwantowym terapię produktem leczniczym Etruzil można kontynuować przez 4 do 8 miesięcy, aby uzyskać optymalne zmniejszenie guza. Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, leczenie produktem leczniczym Etruzil należy przerwać i zaplanować operację i (lub) omówić z pacjentką inne możliwości leczenia.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazę poprzez kompetycyjne wiązanie się z hemem cytochromu P450 aromatazy prowadząc do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których jest obecny.

Zródło: ChPL Etruzil

W poniżej tabeli zestawiono wskazania zarejestrowane dla anastrozolu, eksemestanu i letrozolu znajdujące się w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających te substancje czynne, refundowanych ze środków publicznych zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23.10.2019 r.

**Tabela 4. Wskazania rejestracyjne**

Substancja czynna	Wskazania rejestracyjne	Uwagi
letrozol	<p><b>Wskazania wg ChPL Etruzil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie z inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, z obecnością receptorów hormonalnych,</li> <li>przedłużone leczenie uzupełniające hormonozależnego inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat,</li> <li>leczenie pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym, hormonozależnym rakiem piersi,</li> <li>zaawansowany rak piersi u kobiet po menopauzie naturalnej lub wywołanej sztucznie, leczonych wcześniej antyestrogenowymi, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby,</li> <li>leczenie neoadjuwantowe u kobiet po menopauzie z HER-2-ujemnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które nie kwalifikują się do chemioterapii i u których nie ma wskazań do natychmiastowej operacji.</li> </ul> <p>Nie wykazano skuteczności leku u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów hormonalnych.</p>	<p>Wskazania rejestracyjne pomiędzy Charakterystykami Produktów Leczniczych zawierających letrozol aktualnie znajdujących się na Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 23.10.2019 r., w zdecydowanej większości przypadków różnią się szykiem niektórych zdań, poszczególnymi słowami, ale zakres wskazań pozostaje taki sam.</p> <p>W części ChPL we wskazaniu dotyczącym przedłużonego leczenia uzupełniającego wymieniono inwazyjnego raka piersi, a w części inwazyjnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania.</p> <p>Największe rozbieżności w zarejestrowanych wskazaniach odnotowano w ChPL dla produktu leczniczego Aromek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>we wskazaniu leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie z inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, w ChPL Aromek nie wskazano, że ma być to inwazyjny rak piersi,</li> <li>we wskazaniu przedłużone leczenie uzupełniające hormonozależnego inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat, w ChPL Aromek nie wskazano, że ma być to rak inwazyjny, określono natomiast, że ma to być rak we wczesnym stadium zaawansowania. Dodatkowo w ChPL Aromek wskazano, że oprócz standardowego leczenia tamoksyfenem (nie określono wymaganego czasu leczenia), pacjentki muszą być po zabiegu chirurgicznym,</li> <li>produkt leczniczy Aromek nie ma zarejestrowanego wskazania: leczenie neoadjuwantowe u kobiet po menopauzie z HER-2-ujemnym rakiem piersi</li> </ul>



		z obecnością receptorów hormonalnych, które nie kwalifikują się do chemioterapii i u których nie ma wskazań do natychmiastowej operacji.
<b>anastrozol</b>	<p><b>Wskazania wg ChPL Egistrozol:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu,</li> <li>leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu,</li> <li>leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu, po 2 do 3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.</li> </ul>	<p>W części produktów leczniczych zawierających anastrozol, znajdujących się na Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 23.10.2019 r. użyto sformułowania „dla hormonu”, a w niektórych „estrogenowego”.</p> <p>Produkt leczniczy Anastrozol Bluefish zarejestrowany jest jedynie we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego.</p> <p>Dla dwóch z trzech produktów leczniczych Anastrozol Teva nie odnaleziono Charakterystyk Produktu Leczniczego, a jedynie ulotki dla pacjenta.</p>
<b>eksemestan</b>	<p><b>Wskazania wg ChPL Etadron:</b></p> <p>Eksemestan jest wskazany w leczeniu uzupełniającym u kobiet po menopauzie z inwazyjnym wczesnym rakiem piersi (EBC, ang. <i>early breast cancer</i>) z obecnością receptorów estrogenowych po 2-3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.</p> <p>Eksemestan jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po naturalnej lub wywołanej leczeniem menopauzie, u których choroba postępuje po zastosowaniu terapii przeciwestrogenowej. Nie wykazano skuteczności eksemestanu u pacjentek, u których nie wykryto receptorów estrogenowych w komórkach guza.</p>	<p>Wskazania rejestracyjne pomiędzy charakterystykami produktów leczniczych zawierających eksemestan aktualnie znajdujących się na Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 23.10.2019 r., różnią się szykiem niektórych zdań, poszczególnymi słowami, ale zakres wskazań pozostaje taki sam dla wszystkich 3 produktów leczniczych.</p>

Źródło: ChPL Anastrozol Bluefish, ChPL Anastrozol Teva, ChPL Apo-Nastrol, ChPL Arimidex, ChPL Aromek, ChPL Atrozol, ChPL Clarzole, ChPL Egistrozol, ChPL Etodron, ChPL Etruzil, ChPL Glandex, ChPL Lametta, ChPL Letrozole Apotex, ChPL Letrozole Bluefish, ChPL Lortanda, ChPL Symex, ChPL Symletrol

## 4.2. Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne PTOK 2018 wskazują, że w leczeniu I linii zaawansowanego, hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi można zastosować tamoksyfen, fulwestrant w wysokiej dawce lub skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6 (**komentarz analityka Agencji**: do inhibitorów tych należą m.in.: palbocyklib i rybocyklib).

Wytyczne NCCN 2019 wskazują, że w leczeniu hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi preferuje się m.in. zastosowanie inhibitora aromatazy (anastrozol, letrozol lub eksemestan) z inhibitorem CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib). Wśród preferowanego leczenia w tym przypadku wymienia się również: fulwestrant+inhibitor CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib), fulwestrant + alpelisib dla guzów z obecnością mutacji PIK3CA, fulwersant, anastrozol lub letrozol lub eksemestan, tamoksyfen lub toremifen, ewerolimus + eksamestan / fulwersant / tamoksyfen.

Wytyczne ESMO 2018 wskazują, że w leczeniu hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi w I linii, u których stosowano wcześniej hormonoterapię zaleca się: fulwestrant / inhibitor aromatazy / tamoksyfen / inhibitor aromatazy + inhibitor CDK4/6 / inhibitor aromatazy + ewerolimus / fulwestrant + inhibitor CDK4/6. Natomiast w przypadku pacjentów bez wcześniejszej hormonoterapii zaleca się: fulwestrant + inhibitor CDK4/6 / skojarzona hormonoterapia (inhibitor aromatazy + fulwestrant).

Wg opinii prof. dr. hab. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, w przypadku hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi w stadium uogólnienia stosowanie inhibitorów aromatazy w I linii leczenia paliatywnego powinno być rozważane u większości chorych (alternatywnym postępowaniem jest tamoksifen, który powinien być stosowany u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorami aromatazy).

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem wystąpiono z prośbą o opinię do jednego eksperta – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr. hab. med. Macieja Krzakowskiego.

Szczegóły opinii zostały przedstawione poniżej.

Tabela 5. Stanowisko eksperta klinicznego

Pytanie	Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
<b>Proszę podać kluczowe przyczyny (zarówno argumenty „za” jak i „przeciw”), dla których, w omawianym wskazaniu, wnioskowane technologie powinny być finansowane ze środków publicznych.</b>	„Inhibitory aromatazy (niesteroidowe – anastrozol i letrozol oraz steroidowy – eksemestan) mają naukowo potwierdzoną wartość w okołooperacyjnym leczeniu uzupełniającym oraz pierwszej lub kolejnych liniach hormonoterapii paliatywnej u chorych na hormonozależnego raka piersi. Inhibitory aromatazy są stosowane od wielu lat w każdym z wymienionych wyżej wskazań na podstawie polskich i międzynarodowych wytycznych postępowania (polskie wytyczne – Jassem J i wsp. Rak piersi. Onkol Prakt Klin 2018; 4: 210-256) oraz przynoszą określone – znaczne – korzyści kliniczne w postaci zwiększenia wskaźników wyleczeń w przypadku okołooperacyjnego leczenia uzupełniającego i wydłużenia przeżycia chorych leczonych paliatywnie (pierwsza lub kolejne linie). Obecnie dostępne są liczne preparaty odwrotne inhibitorów aromatazy – część spośród wymienionych preparatów posiada właściwe zapisy w opracowaniach Charakterystyka Produktu Leczniczego, natomiast w przypadku innych (między innymi – oryginalne) zapisy nie zostały dostosowane do wytycznych z uwzględnieniem udowodnionych wskazań klinicznych (np. stosowanie inhibitorów w pierwszej linii leczenia). Finansowanie z publicznych środków inhibitorów aromatazy stosowanych w pierwszej linii hormonoterapii paliatywnej u chorych na hormonozależnego raka piersi (po wcześniejszej okołooperacyjnej hormonoterapii uzupełniającej lub u chorych nie poddawanych leczeniu uzupełniającemu z udziałem hormonoterapii) jest całkowicie i bezdyskusyjnie uzasadnione”.
<b>Proszę podać kluczowe przyczyny (zarówno argumenty „za” jak i „przeciw”), dla których, w omawianym wskazaniu, wnioskowane technologie nie powinny być finansowane ze środków publicznych.</b>	„Nie dotyczy – Finansowanie z publicznych środków inhibitorów aromatazy stosowanych w wskazaniach wymienionych w rozważanym wskazaniu (pierwsza linia hormonoterapii paliatywnej u chorych na hormonozależnego raka piersi) jest uzasadnione”.
<b>Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.</b>	„Finansowanie z publicznych środków inhibitorów aromatazy stosowanych w pierwszej linii hormonoterapii paliatywnej u chorych na hormonozależnego raka piersi jest uzasadnione”.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- European Society for Medical Oncology, <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)
- Polska Unia Onkologii, <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <http://www.ptok.pl>.

W dniach 31.10.2019 r. i 21.11.2019 roku przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące leczenia zaawansowanego, hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionej rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Treść rekomendacji dot. stosowania prednizonu
<p><b>PTOK 2018</b> <b>(aktualizacja</b> <b>lutego 2019)</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Zalecenia dotyczą leczenia raka piersi.</b></p> <p><b><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chore na uogólnionego raka piersi powinny być objęte wielodyscyplinarną opieką z udziałem onkologa klinicznego, specjalisty radioterapii, chirurga-onkologa, pielęgniarki i psychologa klinicznego (IV, A).</li> <li>• W wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi należy uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, uprzednio zastosowane leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, schorzenia towarzyszące i preferencje chorych (I, A).</li> <li>• Jeśli jest to możliwe, w momencie uogólnienia choroby zaleca się pobranie wycinka z przerzutowej zmiany celem potwierdzenia rozpoznania i określenia jej fenotypu (II, B).</li> <li>• U chorych z cechą ER+ należy w pierwszej kolejności zastosować HT (II, A).</li> <li>• Zaleca się stosowanie podobnej HT u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopauzą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (II, B).</li> <li>• U chorych z cechą ER+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów miękkich (tzw. visceral crisis) (III, B).</li> <li>• Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (III, B).</li> <li>• Chemioterapia jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą ER- oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (I, A).</li> <li>• Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (I, B). Wyjątkiem są chore, u których konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B).</li> <li>• Jeśli u chorych z cechą ER+ leczenie rozpoczęto od CHT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (IV, C).</li> <li>• U chorych z cechą HER2+ wskazane jest kojarzenie CHT niezawierającej antracyklin z leczeniem anti-HER2 (I, A).</li> <li>• W wybranych przypadkach można rozważyć skojarzenie HT (IA) z leczeniem anti-HER2 (II, C).</li> <li>• Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2–3 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (IV, A).</li> <li>• Hormonoterapię i leczenie anti-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B), a CHT — do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności (I, B).</li> <li>• Leczenie systemowe wymaga monitorowania działań niepożądanych, ogólnego stanu chorej oraz odpowiedzi. Przed każdym cyklem CHT należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni — badania biochemiczne (III, A).</li> <li>• Jeśli przy użyciu metod obrazowych nie można ocenić odpowiedzi lub jest ona niejednoznaczna, pomocne bywa monitorowanie stężenia surowiczych biomarkerów raka piersi (II, C).</li> <li>• W rutynowym postępowaniu nie zaleca się stosowania wielogenowych testów predykcyjnych (II, B).</li> </ul>

Organizacja, rok	Treść rekomendacji dot. stosowania prednizonu																		
	<p><b><u>Leczenie raka piersi ER i/lub PgR-dodatniego, HER2-ujemnego:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych przed menopauzą wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji (I, B).</li> <li>• W I linii leczenia zaawansowanego ER+/HER2– raka piersi można zastosować tamoksyfen (I, B), fulwestrant w wysokiej dawce (I, B), IA (I, B) lub skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6.</li> <li>• U chorych z progresją w trakcie leczenia tamoksyfenem lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, w II linii można zastosować fulwestrant w wysokiej dawce (I, B) lub IA (II, B).</li> <li>• U chorych z progresją w trakcie leczenia IA lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym można zastosować tamoksyfen (III, C), skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 (I, B) lub eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo- treoninowej mTOR — ewerolimusem (I, B).</li> <li>• W kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen lub fulwestrant (II, B). W wybranych przypadkach można zastosować octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (III, C).</li> </ul> <p><i>Leki hormonalne i ukierunkowane molekularnie stosowane w zaawansowanym hormonozależnym raku piersi</i></p> <table border="1" data-bbox="304 696 1445 1133"> <thead> <tr> <th data-bbox="304 696 852 741">Lek</th> <th data-bbox="852 696 1445 741">Dawkowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="304 741 852 786">Tamoksyfen</td> <td data-bbox="852 741 1445 786">20 mg codziennie p.o.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 786 852 831">Anastrozol<sup>1</sup></td> <td data-bbox="852 786 1445 831">1 mg codziennie p.o.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 831 852 875">Letrozol<sup>2</sup></td> <td data-bbox="852 831 1445 875">2,5 mg codziennie p.o.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 875 852 920">Eksemestan<sup>3</sup></td> <td data-bbox="852 875 1445 920">25 mg codziennie p.o.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 920 852 965">Goserelina</td> <td data-bbox="852 920 1445 965">3,6 mg co 28 dni s.c.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 965 852 1010">Fulwestrant</td> <td data-bbox="852 965 1445 1010">500 mg w 1., 14. i 28. dniu, a następnie co 28 dni i.m.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 1010 852 1055">Octan megestrolu</td> <td data-bbox="852 1010 1445 1055">160 mg codziennie p.o.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 1055 852 1099">Octan medroksyprogesteronu</td> <td data-bbox="852 1055 1445 1099">500–1000 mg codziennie p.o.</td> </tr> </tbody> </table> <p><b><u>Leczenie skojarzone*</u></b></p> <p>Palbocyclob 125 mg/dobę 1.–21. dzień cyklu co 28 dni p.o. i letrozol 2,5 mg/dobę p.o.<sup>4</sup></p> <p>Rybocyclob 600 mg/dobę 1.–21. dzień cyklu co 28 dni i letrozol 2,5 mg/dobę p.o.<sup>4</sup></p> <p>Palbocyclob 125 mg/dobę 1.–21. dzień cyklu co 28 dni p.o. i fulwestrant 500 mg i.m. dzień 1., 15., 28. à dzień 1. co 28 dni<sup>4</sup></p> <p>Eksemestan 25 mg i ewerolimus 10 mg codziennie p.o.<sup>4</sup></p> <p><sup>1</sup>U chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z trastuzumabem  <sup>2</sup>U chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z lapatynibem (należy sprawdzić aktualne zasady refundacji w Polsce)  <sup>3</sup>U chorych z opornością na niesteroidowy inhibitor aromatazy (nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia uzupełniającego leczenia oraz progresja choroby w czasie do jednego miesiąca po zakończeniu paliatywnego leczenia)  <sup>4</sup>U chorych przed menopauzą z analogiem GnRH (goserelina 3,6 mg co 28 dni)  * Schematy obecnie nier refundowane w Polsce.</p> <p><b><u>Jakość dowodów naukowych:</u></b></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><b><u>Kategorie rekomendacji:</u></b></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C — Wskazania określone indywidualnie</i></p>	Lek	Dawkowanie	Tamoksyfen	20 mg codziennie p.o.	Anastrozol <sup>1</sup>	1 mg codziennie p.o.	Letrozol <sup>2</sup>	2,5 mg codziennie p.o.	Eksemestan <sup>3</sup>	25 mg codziennie p.o.	Goserelina	3,6 mg co 28 dni s.c.	Fulwestrant	500 mg w 1., 14. i 28. dniu, a następnie co 28 dni i.m.	Octan megestrolu	160 mg codziennie p.o.	Octan medroksyprogesteronu	500–1000 mg codziennie p.o.
Lek	Dawkowanie																		
Tamoksyfen	20 mg codziennie p.o.																		
Anastrozol <sup>1</sup>	1 mg codziennie p.o.																		
Letrozol <sup>2</sup>	2,5 mg codziennie p.o.																		
Eksemestan <sup>3</sup>	25 mg codziennie p.o.																		
Goserelina	3,6 mg co 28 dni s.c.																		
Fulwestrant	500 mg w 1., 14. i 28. dniu, a następnie co 28 dni i.m.																		
Octan megestrolu	160 mg codziennie p.o.																		
Octan medroksyprogesteronu	500–1000 mg codziennie p.o.																		

Organizacja, rok	Treść rekomendacji dot. stosowania prednizonu																				
ESMO 2018	<p style="text-align: center;"><b>Zalecenia dotyczą leczenia zaawansowanego raka piersi.</b></p> <p><b><u>W leczeniu hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi zaleca się stosowanie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>W I linii leczenia:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hormonoterapia (a w przypadku kobiet przed menopauzą należy zastosować supresję jajników) (I/A);</li> <li>- <u>pacjenci po wcześniejszej hormonoterapii:</u> fulwestrant (I/A); lub <b>inhibitor aromatazy</b> (I/A); lub tamoksifen (I/A); lub <b>inhibitor aromatazy</b> + inhibitor CDK 4/6 (I/A); lub <b>inhibitor aromatazy</b> + ewerolimus (I/B); lub fulwestrant + inhibitor CDK 4/6 (I/A);</li> <li>- <u>pacjenci nie otrzymujący wcześniej hormonoterapii:</u> fulwestrant + inhibitor CDK 4/6 (I/A); lub skojarzona hormonoterapia (<b>inhibitor aromatazy</b> + fulwestrant) (I/A)</li> </ul> </li> <li>• <i>W II linii leczenia:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fulwestrant + inhibitor CDK 4/6 (I/A); lub <b>inhibitor aromatazy</b> + inhibitor CDK 4/6 (I/A); lub <b>inhibitor aromatazy</b> + ewerolimus (I/B); lub tamoksifen + ewerolimus (II/B); lub fulwestrant + ewerolimus (II/B); lub <b>inhibitor aromatazy</b> (I/A); lub fulwestrant (I/A); lub tamoksifen (I/A);</li> </ul> </li> <li>• <i>W kolejnych liniach leczenia:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Octan megestrolu, estradiol, powtórzenie poprzedniego leczenia.</li> </ul> </li> </ul>																				
	<p><b>Poziom dowodów</b></p> <table border="1" data-bbox="304 748 1445 1043"> <tr> <td data-bbox="304 748 363 846">I</td> <td data-bbox="363 748 1445 846">Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 846 363 931">II</td> <td data-bbox="363 846 1445 931">Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 931 363 972">III</td> <td data-bbox="363 931 1445 972">Prospektywne badania kohortowe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 972 363 1012">IV</td> <td data-bbox="363 972 1445 1012">Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 1012 363 1043">V</td> <td data-bbox="363 1012 1445 1043">Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</td> </tr> </table> <p><b>Siła rekomendacji:</b></p> <table border="1" data-bbox="304 1088 1445 1267"> <tr> <td data-bbox="304 1088 363 1120">A</td> <td data-bbox="363 1088 1445 1120">Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 1120 363 1151">B</td> <td data-bbox="363 1120 1445 1151">Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 1151 363 1182">C</td> <td data-bbox="363 1151 1445 1182">Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 1182 363 1214">D</td> <td data-bbox="363 1182 1445 1214">Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 1214 363 1267">E</td> <td data-bbox="363 1214 1445 1267">Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane</td> </tr> </table>	I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności.	II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami.	III	Prospektywne badania kohortowe	IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja	B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane	C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna	D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane	E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane
	I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności.																			
II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami.																				
III	Prospektywne badania kohortowe																				
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne																				
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów																				
A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja																				
B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane																				
C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna																				
D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane																				
E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane																				
NCCN 2019	<p style="text-align: center;"><b><u>Zalecenia dotyczą leczenia raka piersi.</u></b></p> <p><b><u>Leczenie hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi:</u></b> U pacjentek, u których zastosowano supresję lub ablację jajników:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Preferowane leki:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inhibitor aromatazy (anastrozol, letrozol lub eksemestan)</b> + inhibitor CDK4/6 (abemacykl b, pa bocykl b) (kategoria 1)</li> <li>• Fulwestrant + inhibitor CDK4/6 (abemacykl b, palbocykl b lub rybocykl b) (kategoria 1)</li> <li>• Fulwestrant + alpelis b dla guzów z obecnością mutacji PIK3CA (kategoria 1)</li> <li>• Fulwestrant (kategoria 1)</li> <li>• <b>Anastrozol lub letrozol lub eksemestan</b> (kategoria 2A)</li> <li>• Tamoksifen lub toremifen (kategoria 2A)</li> <li>• Eksamestan + ewerolimus (kategoria 2A)</li> <li>• Fulwestrant + ewerolimus (kategoria 2A)</li> <li>• Tamoksifen + ewerolimus (kategoria 2A)</li> </ul> </li> <li>✓ <i>Leki stosowane w szczególnych przypadkach:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rybocykl b + tamoksifen (kategoria 1)</li> <li>• Octan megestrolu (kategoria 2A)</li> <li>• Fluoksymesteron (kategoria 2A)</li> <li>• Etynyloestradiol (kategoria 2A)</li> <li>• Abemacykl b (kategoria 2A)</li> </ul> </li> </ul>																				

Organizacja, rok	Treść rekomendacji dot. stosowania prednizonu		
	Kategoria dowodów	1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.
		2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.
		2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.
		3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.

Wytyczne PTOK 2018 wskazują, że w leczeniu I linii zaawansowanego, hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi można zastosować tamoksyfen, fulwestrant w wysokiej dawce lub skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6 (**komentarz analityka Agencji**: do inhibitorów tych należą m.in.: palbocyklib i rybocyklib).

Wytyczne NCCN 2019 wskazują, że w leczeniu hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi preferuje się m. in. zastosowanie inhibitora aromatazy (anastrozol, letrozol lub eksemestan) z inhibitorem CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib). Wśród preferowanego leczenia w tym przypadku wymienia się również: fulwestrant+inhibitor CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib), fulwestrant + alpelisib dla guzów z obecnością mutacji PIK3CA, fulwersant, anastrozol lub letrozol lub eksemestan, tamoksyfen lub toremifen, ewerolimus + eksemestan / fulwersant / tamoksyfen.

Wytyczne ESMO 2018 wskazują, że w leczeniu hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi w I linii, u których stosowano wcześniej hormonoterapię zaleca się: fulwestrant / inhibitor aromatazy / tamoksyfen / inhibitor aromatazy + inhibitor CDK4/6 / inhibitor aromatazy + ewerolimus / fulwestrant + inhibitor CDK4/6. Natomiast w przypadku pacjentów bez wcześniejszej hormonoterapii zaleca się: fulwestrant + inhibitor CDK4/6 / skojarzona hormonoterapia (inhibitor aromatazy + fulwestrant).

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniu 19.11.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych Medline via PubMed, The Cochrane Library oraz Embase via Ovid w celu zidentyfikowania dowodów naukowych dotyczących zastosowania inhibitorów aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan) w połączeniu z palbocyklibem / rybocyklibem wśród kobiet z zaawansowanym rakiem piersi (I rzut hormonoterapii).

W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane poniżej.

**Populacja:** kobiety z hormonozależnym i HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi .

**Interwencja:** inhibitor aromatazy (letrozol, anastrozol lub eksemestan) stosowany w skojarzeniu z palbocyklibem lub rybocyklibem w I rzucie hormonoterapii (możliwe było wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi).

**Komparator:** nie ograniczono.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

**Metodyka badań:** ograniczono się do randomizowanych badań klinicznych oraz przeglądów systematycznych z metaanalizą.

**Inne:** włączano jedynie publikacje dostępne w formie pełnotekstowej, opublikowane w j. angielskim lub j. polskim. Wykluczano badania, które opisywały wyniki badań MONALEESA-2, PALOMA-1 i PALOMA-2 z podziałem na subpopulacji.

Wskazanie ze zlecenia Ministra Zdrowia brzmi: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W korespondencji MZ z Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr. hab. med. Maciejem Krzakowski, odnoszono się do braku refundacji inhibitorów aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan) w I rzucie hormonoterapii zaawansowanego raka piersi, co może utrudniać realizację programu lekowego B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10: C50), który jest finansowany ze środków publicznych (Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 23.10.2019 r.). Zgodnie z zapisami tego programu lekowego inhibitory aromatazy mogą być zastosowane w skojarzeniu z palbocyklibem lub rybocyklibem u:

- wybrane kryteria włączenia do programu lekowego dla palbocyklibu:
  - ✓ wiek powyżej 18 roku życia,
  - ✓ rozpoznanie zaawansowanego raka piersi potwierdzone histologicznie,
  - ✓ udokumentowana ekspresja receptora estrogenowego oraz brak nadekspresji receptora HER2 lub brak amplifikacji genu HER2 metodą hybrydyzacji in situ,
  - ✓ w przypadku skojarzenia palbocyklibu z inhibitorami aromatazy brak wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi w tym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia lub systemowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu choroby zaawansowanej,
  - ✓ stan przed-, około- i pomenopauzalny,
- wybrane kryteria włączenia do programu lekowego dla rybocyklibu:
  - ✓ potwierdzony histologicznie rak piersi,
  - ✓ kobiety po menopauzie,
  - ✓ udokumentowana obecność receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych,
  - ✓ udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka lub brak amplifikacji genu HER2 w badaniu metodą hybrydyzacji in situ,
  - ✓ brak wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

Ze względu na to zdecydowano się zawęzić kryteria selekcji do przeglądu wykonanego przez analityków Agencji do opisanego powyżej problemu decyzyjnego.

## 7.2. Opis badań włączonych do analizy

Ponieważ rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy zastosowania palbocyklidu / rybocyklidu z inhibitorem aromatazy, a obie te substancje czynne były już przedmiotem oceny Agencji (produkt leczniczy Kisqali, rybocyklid, nr AWA: OT.4331.37.2018 oraz produkt leczniczy Ibrance, palbocyklid, nr AWA: OT.4351.34.2017), zdecydowano się na odstępnie od przedstawienia w niniejszym raporcie wyników badań, które zostały już opisane we wspomnianych analizach weryfikacyjnych. Do raportu włączono jedynie badania opublikowane w późniejszym terminie, pomijając badania opisujące wyniki z podziałem na subpopulacje z badań włączonych do AWA dla leków Kisqali i Ibrance.

Do raportu włączono:

- publikację *Janni 2018* – wyniki do badania MONALEES-2 porównującego rybocyklid stosowany w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do placebo podawanego z letrozolem u kobiet ze stanem pomenopauzalnym w I linii leczenia hormonozależnego, HER2-ujemnego, zaawansowanego raka piersi,
- publikację *Rugo 2019* - wyniki z przedłużonej obserwacji do badania PALOMA-2 porównującego palbocyklid stosowany w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do placebo podawanego z letrozolem u kobiet ze stanem pomenopauzalnym w I linii leczenia hormonozależnego, HER2-ujemnego, zaawansowanego raka piersi,
- przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową *Wilson 2017* porównujący palbocyklid stosowany z letrozolem z chemioterapią u kobiet po menopauzie z hormonozależnym, HER2- ujemnym zaawansowanym / przerzutowym rakiem piersi.

W wyniku wyszukiwania Agencji nie zidentyfikowano badań, w których zastosowano by anastrozol lub eksemestan.

## 7.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W poniższej tabeli przedstawiono opis metodyki przeglądu systematycznego *Wilson 2017*.

Tabela 7. Opublikowany przegląd systematyczny

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><i>Wilson 2017</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Pfizer Inc.</p>	<p>Cel: porównanie palbocyklidu z chemioterapią u kobiet po menopauzie z hormonozależnym i HER2-ujemnym zaawansowanym / przerzutowym rakiem piersi.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 01.2000-01.2016 r. Okres objęty wyszukiwaniem został zawężony do daty ostatniego wyszukiwania w przeglądach <i>General 2015</i> i <i>Chirila 2017</i>.</p>	<p>Populacja: kobiety po menopauzie z hormonozależnym i HER2-ujemnym zaawansowanym / przerzutowym rakiem piersi otrzymujące I lub II linię leczenia.</p> <p>Interwencja: dla I linii leczenia – PAL +LET; dla II linii leczenia – PAL + fulwestrant</p> <p>Komparatory: chemioterapia – w przypadku I i II linii leczenia wymieniono różne sunstancje, mogły być stosowane w monoterapii lub dowolnym skojarzeniu.</p> <p>Punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby oraz czas do progresji.</p> <p>Metodyka: randomizowane badania kliniczne, prospektywne badania kliniczne.</p> <p>Inne: włączano także abstrakty konferencyjne.</p>	<p>Włączone badania: spośród 44 RCT z przeglądu <i>Generali 2015</i> oraz 27 RCT z przeglądu <i>Chirila 2017</i>, 53 badania spełniały kryteria kwalifikacji do przeglądu. Wyszukiwanie autorów przeglądu <i>Wilson 2017</i> wyłoniło 7 kolejnych RCT spełniających kryteria włączenia. Ogólnie, kryteria kwalifikacji do przeglądu spełniało 60 RCT, ale do metaanalizy sieciowej zostało włączonych 57 RCT.</p> <p>Wyniki i wnioski autorów przeglądu zostały opisane pod tabelą.</p>

Wyniki: Pięćdziesiąt siedem RCT włączonych do metaanalizy sieciowej było opublikowanych między 1992, a 2016 rokiem. Średnia wieku w badaniach wahała się od 51 do 70 lat, a mediana okresu obserwacji od 6 do 61,2 miesięcy. Odsetek pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi raportowany był w 56 z 57 RCT i wynosił od 15 do 100%, a odsetek pacjentek, które otrzymywały wcześniejszą terapię hormonalną lub chemioterapię wynosił od 0 do 100%. Przez wzgląd na dużą heterogeniczność badań metaanalizę sieciową przeprowadzono z podziałem na dwie subpopulacje: pacjentki w I i II linii leczenia.



W niniejszym raporcie zostały przedstawione wyniki metaanalizy przeprowadzonej w podgrupie pacjentek z I linią leczenia.

Do metaanalizy w grupie pacjentek z I linią leczenia włączono 22 RCT, w których uczestniczyło łącznie 8152 pacjentek. Badaniem z którego zaczerpnięto wyniki dla interwencji, było badanie PALOMA-2, w którym stosowano palbocyklid (PAL) w połączeniu z letrozolem (LET).

W modelu efektów stałych PAL+LET wykazał istotną statystycznie poprawę w przeżyciu wolnym od progresji / czasie do progresji w stosunku do kapecytabiny (HR=0,28 [95%CrI: 0,11; 0,72]) i mitoksantronu (HR=0,28 [95%CrI:0,13; 0,61]) oraz wykazywał tendencję do poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby / czasu do progresji (jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej) w porównaniu z paklitaksem (HR=0,59 [0,19; 1,96]), docetaksem (HR=0,51 [0,14; 2,03]) oraz w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w monoterapii lub w skojarzeniu (HR wahający się od 0,24 do 0,99).

Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.

Comparisons	HR (95% CrI) Fixed-effects model	HR (95% CrI) Random-effects model: vague priors	HR (95% CrI) Random-effects model: informative priors
Palbociclib + letrozole	1	1	1
Single chemotherapy agents			
Paclitaxel	0.59 (0.19–1.96)	0.59 (0.07–4.83)	0.63 (0.07–5.48)
Docetaxel	0.51 (0.14–2.03)	0.50 (0.06–3.92)	0.55 (0.07–4.24)
Capecitabine (intermittent)	<b>0.28 (0.11–0.72)</b>	0.27 (0.03–2.12)	0.29 (0.03–2.45)
Mitoxantrone	<b>0.28 (0.13–0.61)</b>	0.27 (0.03–2.23)	0.28 (0.03–2.28)
Combination chemotherapy agents			
Paclitaxel + bevacizumab + everolimus	0.99 (0.29–3.81)	0.98 (0.12–8.43)	0.93 (0.12–7.17)
Paclitaxel + bevacizumab	0.98 (0.31–3.38)	0.96 (0.13–7.29)	0.94 (0.10–8.65)
Docetaxel + bevacizumab 15 mg	0.65 (0.18–2.69)	0.65 (0.09–4.70)	0.72 (0.09–6.11)
Docetaxel + bevacizumab 7.5 mg	0.59 (0.16–2.40)	0.58 (0.08–4.19)	0.64 (0.08–5.36)
Paclitaxel + sunitinib	0.60 (0.18–2.14)	0.60 (0.07–4.93)	0.66 (0.09–5.00)
Docetaxel + gemcitabine	0.59 (0.20–1.91)	0.59 (0.08–4.32)	0.64 (0.08–5.20)
Liposomal doxorubicin	0.54 (0.14–2.29)	0.53 (0.07–3.79)	0.59 (0.07–4.99)
Paclitaxel + gemcitabine	0.51 (0.15–1.87)	0.49 (0.06–4.21)	0.56 (0.08–4.06)
Paclitaxel + carboplatin	0.53 (0.17–1.83)	0.51 (0.06–4.35)	0.57 (0.06–5.16)
Docetaxel + capecitabine	0.51 (0.19–1.49)	0.50 (0.06–4.19)	0.54 (0.08–3.90)
Capecitabine + vinorelbine	0.50 (0.16–1.72)	0.49 (0.06–4.18)	0.55 (0.06–4.98)
Capecitabine + bevacizumab + vinorelbine	0.48 (0.19–1.27)	0.46 (0.06–3.76)	0.50 (0.06–4.02)
Docetaxel + epirubicin	0.47 (0.20–1.19)	0.46 (0.06–3.32)	0.49 (0.06–4.15)
Capecitabine + bevacizumab	0.40 (0.16–1.06)	0.39 (0.05–2.82)	0.41 (0.06–2.99)
Fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide	<b>0.33 (0.15–0.77)</b>	0.32 (0.04–2.47)	0.34 (0.03–3.34)
Cyclophosphamide + methotrexate + 5-fluorouracil	<b>0.24 (0.11–0.57)</b>	0.24 (0.03–2.11)	0.25 (0.03–1.85)
Model fit statistics	Residual deviance = 25.08 vs. 25 DIC = -0.02	Residual deviance = 25.71 vs. 25 DIC = 0.11 Heterogeneity (SD) = 0.67 (0.01–4.53)	Residual deviance = 25.69 vs. 25 DIC = -0.05 Heterogeneity (SD) = 0.73 (0.02–3.64)

Analyses use data from PALOMA-2 [5]. Statistically significant differences are shown in **bold**. Endocrine therapies have been excluded from this table, given that the focus is on chemotherapy agents. For vague priors in the random-effects model, a uniform distribution for between-study variance was assumed, as recommended by the National Institute for Health and Care Excellence [9]. Informative priors were based on an estimate of between-study variance using data from previous Cochrane systematic reviews [12]

CrI credible interval, DIC deviance information criterion, HR hazard ratio, SD standard deviation

**Ryc. 1. Tabela przedstawiająca wyniki metaanalizy sieciowej w zakresie przeżycia wolnego od progresji / czasu do progresji w podgrupie osób z I linią leczenia (PAL+LET vs komparatory)**

Palbocyklid stosowany z letrozolem uzyskał lepszą ocenę niż wszystkie rozpatrywane komparatory w przeżyciu wolnym od progresji / czasie do progresji w rankingowaniu za pomocą wartości powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (ang. *surface under the cumulative ranking curve*, SUCRA). Uzyskał największą wartość – 96,00%.

Wnioski autorów przeglądu: stosowanie PAL+LET w I linii leczenia po menopauzie hormonozależnego i HER2-ujemnego zaawansowanego / przerzutowego raka piersi w porównaniu do chemioterapii wykazuje tendencję

do dodatkowych korzyści. Stosowanie PAL+LET wykazuje istotnie statystycznie korzyści w zakresie przeżycia wolnego od progresji / czasu do progresji w porównaniu do kapecytabiny i mitoksantronu oraz nieistotną statystycznie przewagę nad paklitaksem, docetaksem i inną chemioterapią stosowaną w monoterapii lub skojarzeniu.

### **Badanie MONALEESA-2**

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania RBC+LET vs PLC+LET pochodzące z badania MONALEESA-2 zostały opisane na str. 32-36 oraz 38-43 AWA dot. leku Kisqali. Poniżej opisano jedno dodatkowe badanie zidentyfikowane w wyszukiwaniu Agencji – *Janni 2018*.

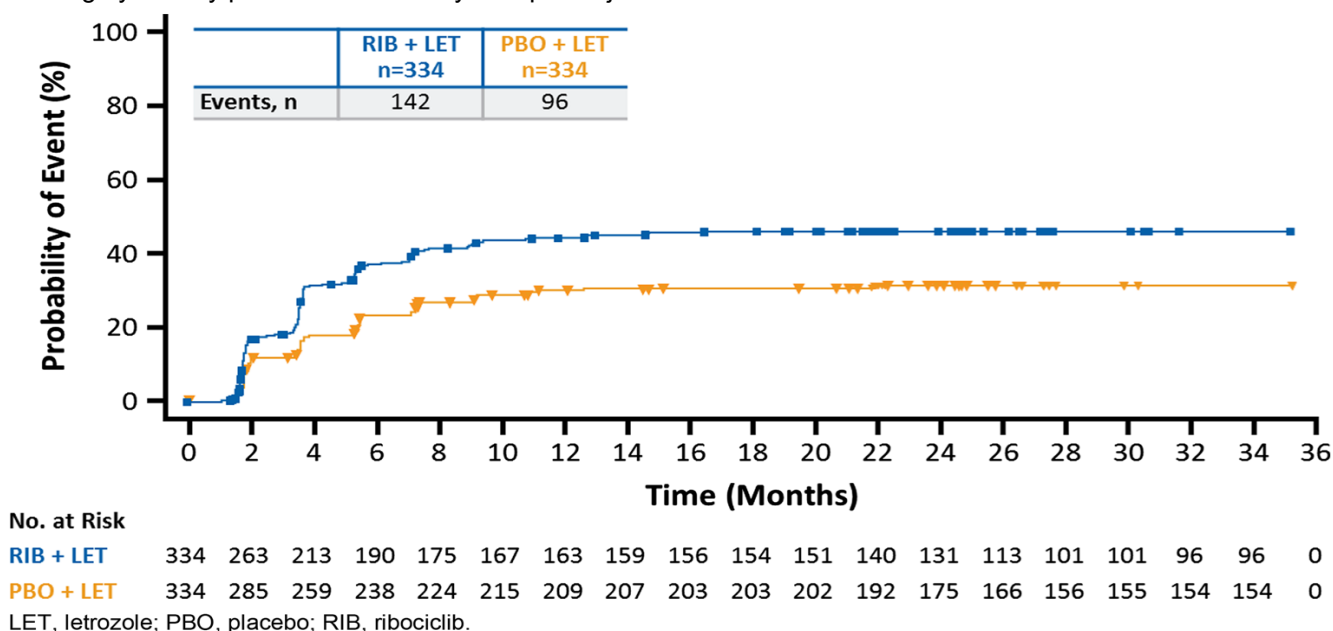
#### ❖ *Janni 2018*

Charakterystyka i ocena jakości badania MONALEESA-2, którego wyniki opisuje publikacja *Janni 2018* została opisana na str. 26-28 AWA dot. leku Kisqali.

#### Odpowiedź na leczenie w zakresie guza

Stosowanie RBC z LET było związane z tendencją do krótszego czasu do odpowiedzi, w porównaniu do grupy stosującej PLC z LET. W 6. miesiącu obserwacji, 37,2% pacjentów stosujących RBC+LET osiągnęło wczesną odpowiedź na leczenie w porównaniu do 23,2% pacjentów w grupie PLC+LET.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.

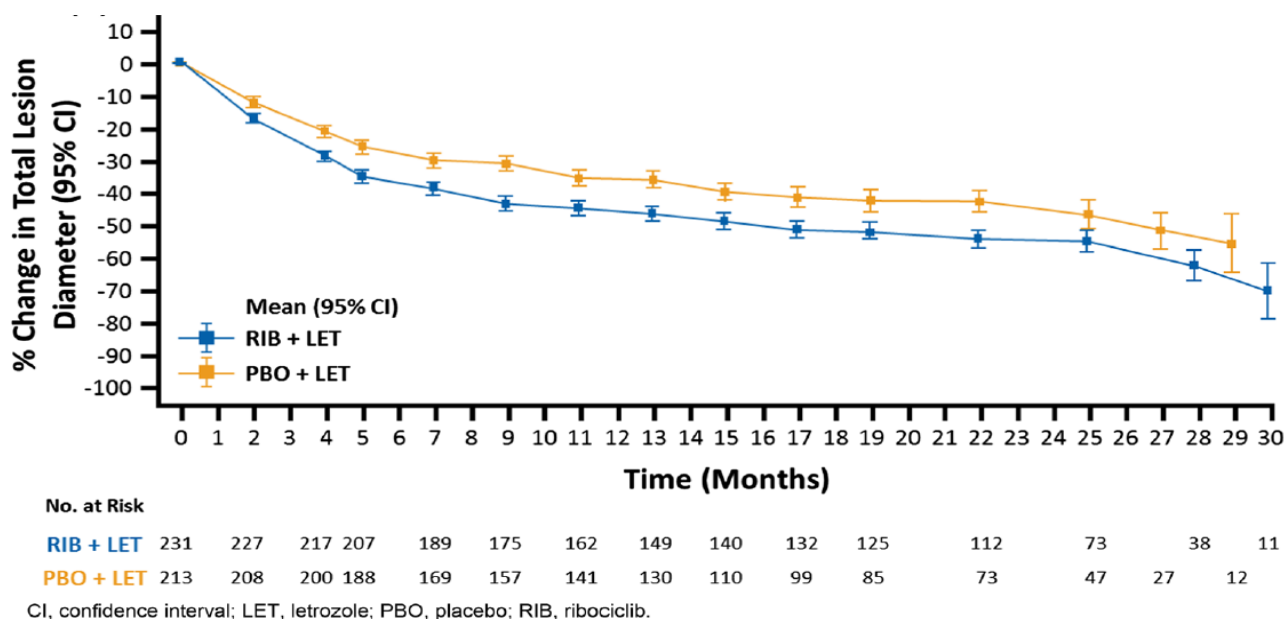


**Ryc. 2. Wykres Kaplan-Meiera dla punktu końcowego czas do odpowiedzi na leczenie.**

Podczas pierwszej oceny guza przeprowadzonej w 8. tygodniu obserwacji zmniejszenie wymiarów guza było obserwowane u większego odsetka pacjentów w ramieniu RBC+LET (180 z 238 pacjentów, 76%) w porównaniu do ramienia PLC+LET (152 z 227 pacjentów, 67%).

Pacjenci z mierzalną chorobą na początku trwania badania z grupy RBC+LET doświadczali szybszego i bardziej trwałego zmniejszenia wymiarów guza w porównaniu do pacjentów z grupy PLC+LET.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



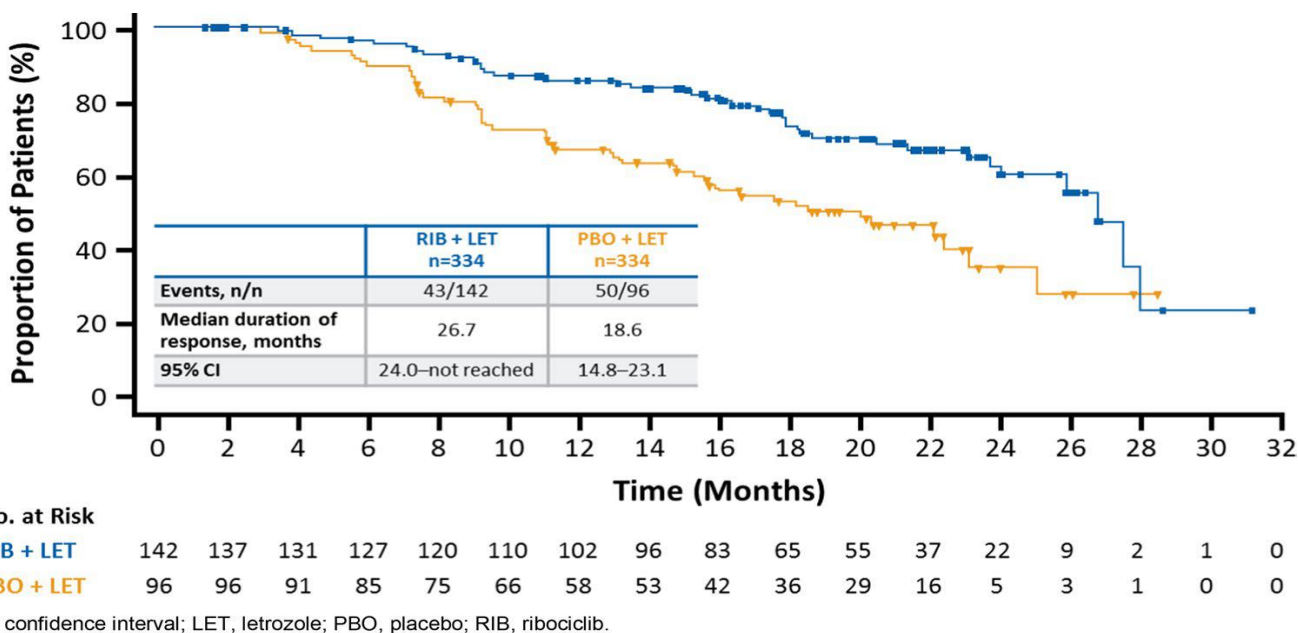
Ryc. 3. Wykres procentowej zmiany w średnicy guza

Spadek wymiarów guza był również obserwowany w grupie pacjentów z przerzutami do płuc / wątroby.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Stosowanie RBC z LET było związane z tendencją do dłuższego czasu trwania odpowiedzi, w porównaniu do grupy stosującej PLC z LET. U pacjentów z mierzalną chorobą oraz potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie RBC+LET wyniosła 26,7 miesiąca [95%CI: 24,0; nie osiągnięto], a w grupie PLC+LET wyniosła 18,6 miesiąca [95%CI: 14,8; 23,1].

Szczegóły znajdują się na rycinie poniżej.



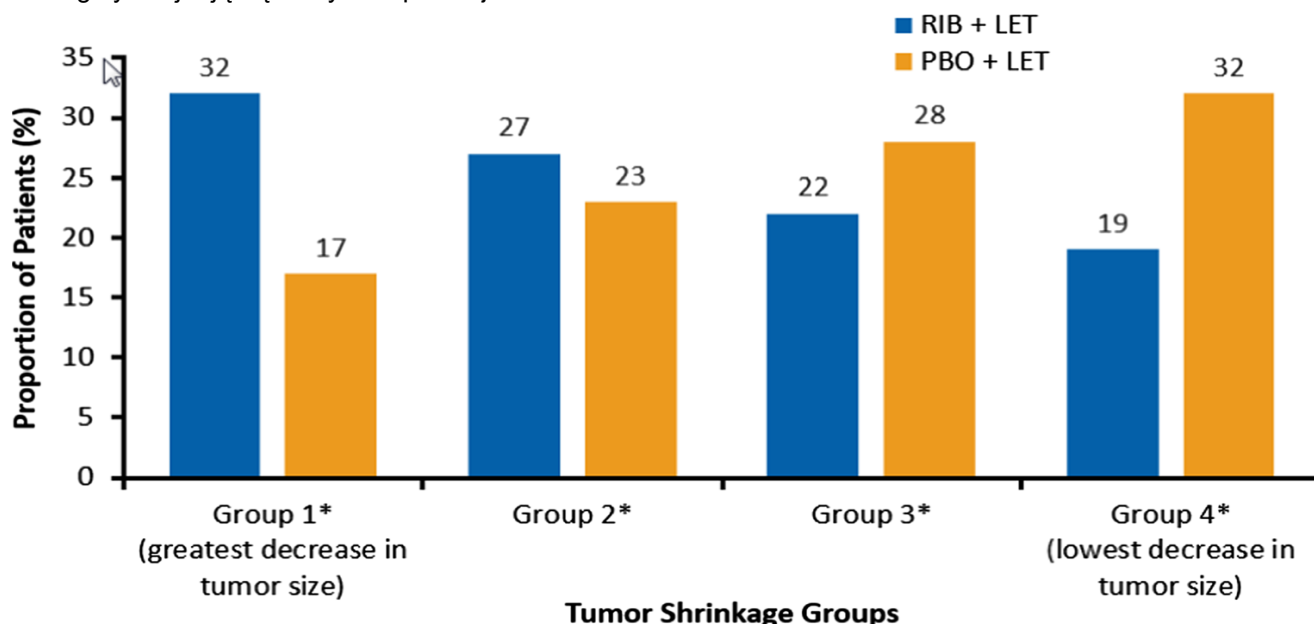
Ryc. 4. Wykres Kaplan-Meiera dla punktu końcowego czas trwania odpowiedzi u pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie

Prawdopodobieństwo pozostania w stanie wolnym od progresji choroby w 24-miesiącu obserwacji wyniosło 60% u pacjentów z grupy RBC+LET i 35% z grupy PLC+LET.

### Zmniejszanie się rozmiarów guza

Ogólnie, 444 pacjentów zostało podzielonych na cztery grupy, w zależności od wielkości zmian rozmiarów guza. Wyższy odsetek pacjentów stosujących RBC+LET (32%) niż pacjentów stosujących PLC+LET (17%) miało największe zmniejszenie rozmiarów guza (grupa 1), a jednocześnie niższy odsetek pacjentów stosujących RBC+LET (19%) niż pacjentów stosujących PLC+LET (32%) miało najmniejsze zmniejszenie rozmiarów guza (grupa 4).

Szczegóły znajdują się na rycinie poniżej



LET, letrozole; PBO, placebo; RIB, ribociclib.

\*Refer to "Assessments" section for best percentage change in target lesion for each group.

Ryc. 5. Wykres przedstawiający odsetki dla obu ramion badania (RBC+LET oraz PLC+LET) z podziałem na cztery grupy w zależności od poziomu zmniejszenia się masy nowotworowej

### Zmniejszenie odczuwania bólu

W 8. tygodniu obserwacji, wśród wszystkich pacjentów z dostępnymi danymi na temat procentowej zmiany od początku leczenia, średnia zmniejszenia się bólu była większa w grupie RBC+LET w porównaniu do PLC+LET (26% vs 15%). Mediana procentowej zmiany wartości punktowej, dotyczącej bólu oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-30, w porównaniu do wartości z początku trwania badania, wyniosła 40% w grupie RBC+LET oraz 29% w grupie PLC+LET. Klinicznie istotna zmiana w zakresie odczuwania bólu (>5 punktów) była obserwowana u pacjentów otrzymujących RBC+LET (-6,3 punkta), natomiast nie została zaobserwowana u pacjentów stosujących PLC+LET (-2,7 punkta).

## Badanie PALOMA-2

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania PAL+LET vs PLC+LET pochodzące z badania PALOMA-2 zostały opisane na str. 27-32 oraz 35-38 AWA dot. leku Kisqali. Poniżej opisano jedno dodatkowe badanie zidentyfikowane w wyszukiwaniu Agencji – *Rugo 2019*.

Charakterystyka i ocena jakości badania PALOMA-2, którego wyniki opisuje publikacja *Rugo 2019* została opisana na str. 21-22 oraz 25-27 AWA dot. leku Ibrance

### ❖ *Rugo 2019*

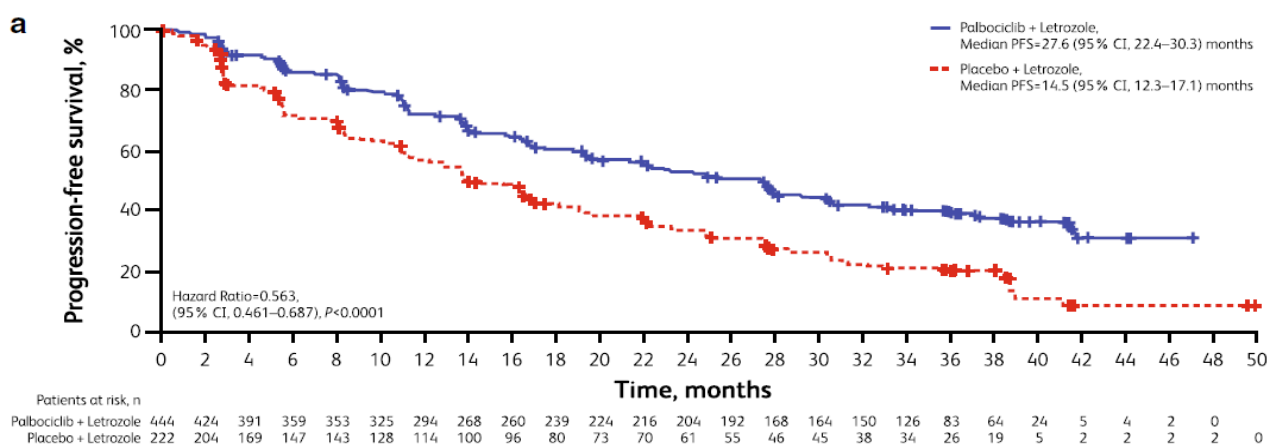
Wyniki z tej publikacji pochodzą z dłuższego okresu obserwacji, tzn. z 31.05.2017 roku (data odcięcia dla danych na których wykonano analizę pierwotną to 26.02.2016 r.).

Mediana okresu obserwacji wyniosła 37,6 (zakres: 37,2; 28,0) miesięcy w grupie PAL+LET oraz 37,3 (zakres: 36,3; 37,9) miesięcy w grupie PLC+LET.

### Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez badacza było istotnie statystycznie dłuższe w grupie PAL+LET w porównaniu do PLC+LET w populacji ITT, odpowiednio 27,6 [95%CI: 22,4; 30,3] miesiąca versus 14,5 [95%CI: 12,3; 17,1] miesiąca (HR=0,563 [95%CI: 0,461; 0,687],  $p<0,0001$ ).

Szczegóły znajdują się na rycinie poniżej.

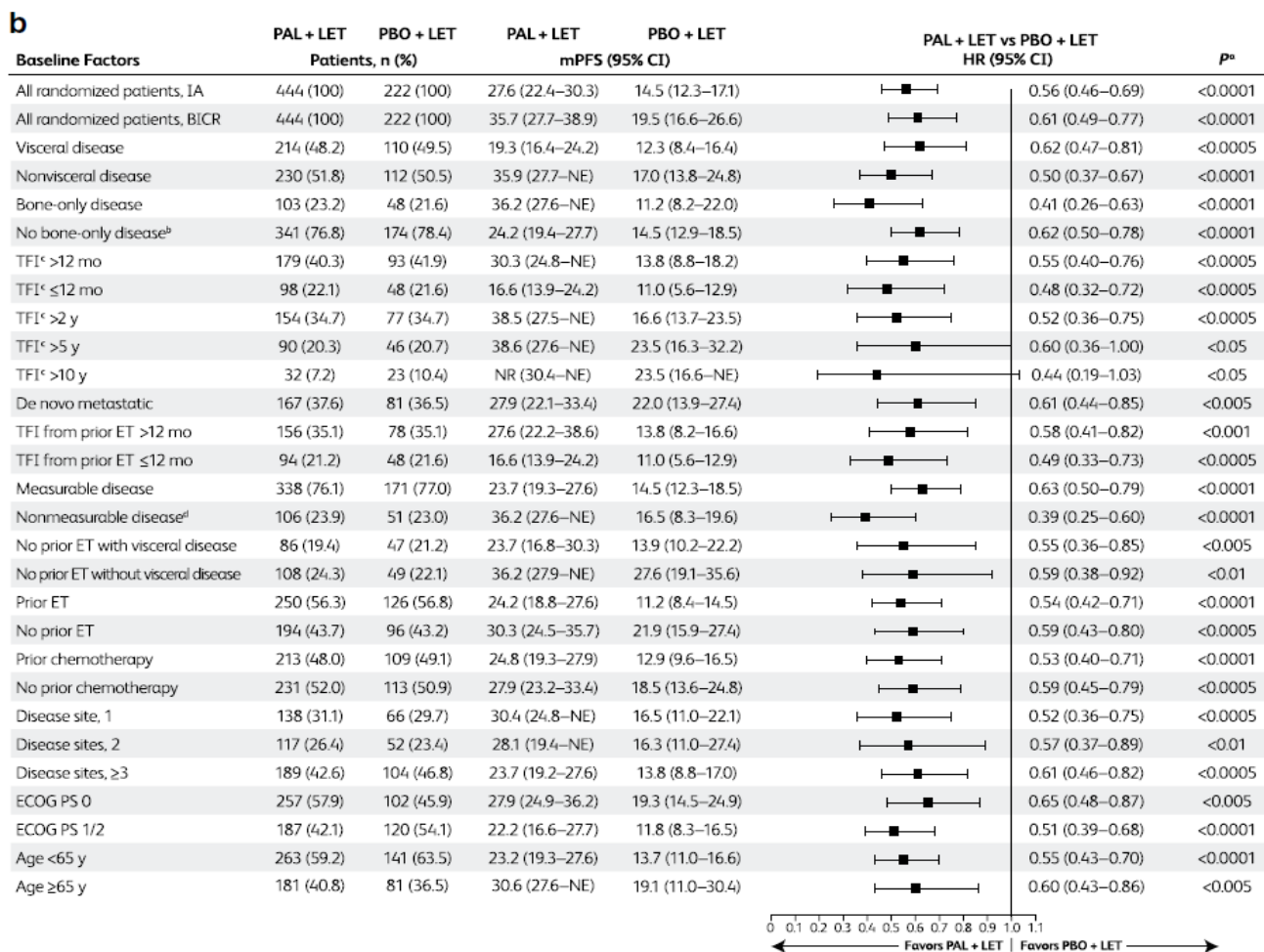


Ryc. 6. Wykres przedstawiający wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej przez badacza

Lepsze wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie PAL+LET w porównaniu do PLC+LET osiągnięto również w przypadku scentralizowanej, zaślepionej oceny tego punktu końcowego, odpowiednio 35,7 [95%CI: 27,7; 38,9] miesięcy versus 19,5 [95%CI: 16,6; 26,6] miesięcy (HR=0,611 [95%CI: 0,485; 0,769],  $p<0,0001$ ).

Dłuższa mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie PAL+LET w porównaniu do PLC+LET obserwowana była również we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów.

Szczegóły znajdują się na rycinie poniżej.

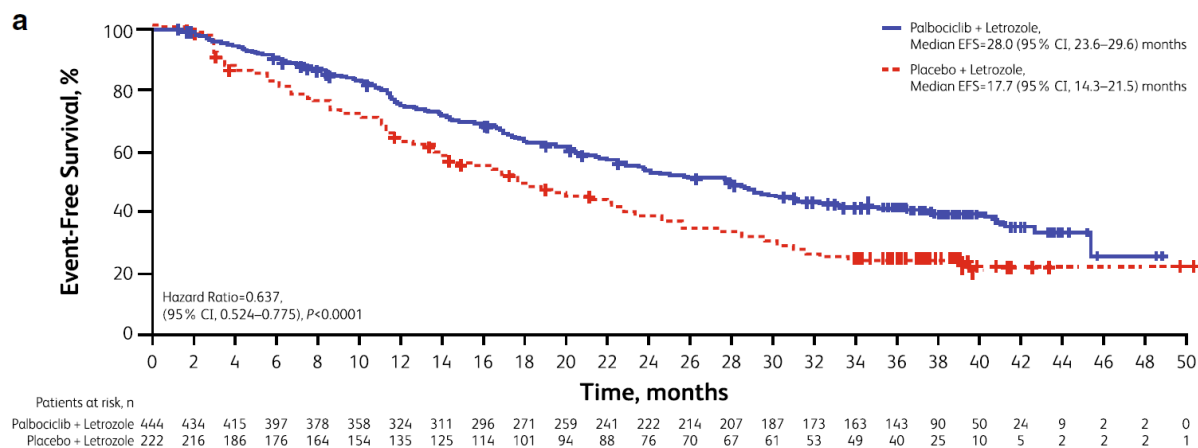


Ryc. 7. Tabela przedstawiająca wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach

Czas do podjęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej

W celu oceny czy terapia z zastosowaniem PAL+LET ma wpływ na czas do podjęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej po ostatecznym zaprzestaniu podawania PAL przeprowadzono analizę czasu do podjęcia kolejnych terapii przeciwnowotworowych. Mediana czasu, który upłynął od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej wyniosła 28,0 [95%CI: 23,6; 29,6] miesiąca w grupie pacjentów stosujących PAL+LET w porównaniu do 17,7 [zakres: 14,3; 21,5] miesiąca.

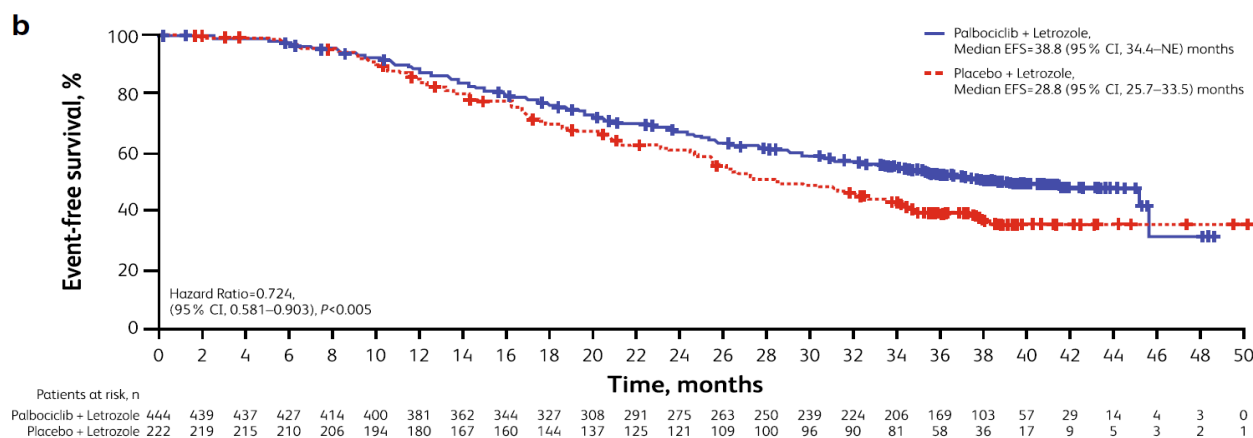
Szczegóły znajdują się na rycinie poniżej.



Ryc. 8. Wykres przedstawiający czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej

Druga kolejna ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa również była bardziej odroczone w czasie w grupie PAL+LET w porównaniu do PLC+LET, odpowiednio 38,8 [95%CI: 34,4; nie do oszacowania] miesięcy versus 28,8 [95%CI: 25,7; 33,5] miesięcy.

Szczegóły znajdują się na rycinie poniżej.



Ryc. 9. Wykres przedstawiający czas od randomizacji do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej

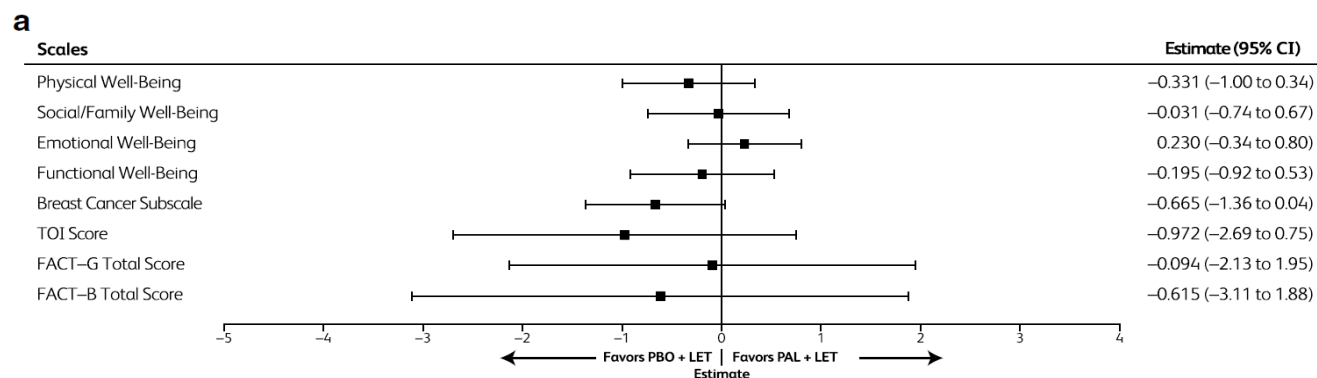
### Bezpieczeństwo

Podczas 15 dodatkowych miesięcy obserwacji nie odnotowano nowych zdarzeń niepożądanych dla PAL+LET. Podczas całego okresu trwania badania, trwała dyskontynuacja leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wystąpiła u 54 pacjentów (12,2%) w grupie PAL+LET oraz u 13 pacjentów (5,9%) w grupie PLC+LET. Neutropenia jakiegokolwiek stopnia była najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w grupie PAL+LET – 81,8% pacjentów, podczas gdy w grupie PLC+LET wystąpiła ona u 6,3% pacjentów. Około 57% zdarzeń niepożądanych w grupie PAL+LET było zdarzeniami niepożądanymi o stopniu ciężkości 3. i większym. Neutropenia doprowadziła do definitywnego przerwania leczenia PAL+LET u 8 pacjentów (2%), a gorączka neutropeniczna wystąpiła występowała rzadko (9 pacjentów, 2%). Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 23,6% pacjentów w grupie PAL+LET oraz u 15% pacjentów w grupie PLC+LET. Infekcja była najczęściej raportowanym poważnym zdarzeniem niepożądanym w obu ramionach badania (5,2% pacjentów z grupy PAL+LET oraz 4,1% pacjentów z grupy PLC+LET).

### Punkty końcowe raportowane przez pacjenta

Jakość życia była oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-B. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PAL+LET, a PLC+LET w zakresie różnicy pomiędzy początkiem trwania badania, a ponownym pomiarem jakości życia (p=0,629). Istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami nie zaobserwowano również w przypadku żadnej z mierzonych przez kwestionariusz FACT-B podskal.

Szczegóły znajdują się na rycinie poniżej.



Ryc. 10. Wykres przedstawiający wyniki dla poszczególnych podskal mierzonych w kwestionariuszu FACT-B

### 7.3.1. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak dowodów naukowych dla substancji czynnych anastrozolu i eksemestanu.

### 7.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

Najczęściej występujące działania niepożądane dla anastrozolu, eksemestanu i letrozolu przedstawiono w tabelach poniżej. Dane zostały zaczerpnięte z ChPL Egistrozol, ChPL Etadron oraz ChPL Etruzil.

**Tabela 8. Działania niepożądane związane z leczeniem występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zgodnie z ChPL Egistrozol (substancja czynna anastrozol)**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"><li>ból głowy</li></ul>
Zaburzenia naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"><li>uderzenia gorąca</li></ul>
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"><li>nudności</li></ul>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"><li>wysypka</li></ul>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"><li>bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osteoporoza</li></ul>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"><li>osłabienie</li></ul>

**Tabela 9. Działania niepożądane związane z leczeniem występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zgodnie z ChPL Etadron (substancja czynna eksemestan)**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<ul style="list-style-type: none"><li>leukopenia</li></ul>
Zaburzenia psychiczne	<ul style="list-style-type: none"><li>bezsenna</li><li>depresja</li></ul>
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"><li>bóle głowy</li><li>zawroty głowy</li></ul>
Zaburzenia naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"><li>uderzenia gorąca</li></ul>
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"><li>bóle brzucha</li><li>nudności</li></ul>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<ul style="list-style-type: none"><li>zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych</li><li>zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi</li><li>zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi</li></ul>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"><li>zwiększone pocenie</li></ul>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"><li>bóle stawów i bóle kostno-mięśniowe</li></ul>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"><li>uczucie nadmiernego zmęczenia</li><li>ból</li></ul>

**Tabela 10. Działania niepożądane związane z leczeniem występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zgodnie z ChPL Egistrozol (substancja czynna anastrozol)**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"><li>ból głowy</li></ul>
Zaburzenia naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"><li>uderzenia gorąca</li></ul>
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"><li>nudności</li></ul>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"><li>wysypka</li></ul>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"><li>bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osteoporoza</li></ul>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"><li>osłabienie</li></ul>



## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.10.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach katalogu refundacji aptecznej obecnie ze środków publicznych finansowane są wymienione w tabeli poniżej produkty lecznicze zawierające anastrozol, eksemestan i letrozol.

**Tabela 11. Refundacja produktów leczniczych zawierających anastrozol, eksemestan i letrozol [PLN]**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
<b>Substancja czynna: anastrozol</b>								
Anastrozol Bluefish, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	05909990802432	40,28	42,29	51,11	51,11	bezpłatny do limitu	0,00
Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	05909991291242	41,04	43,09	51,91	51,70	bezpłatny do limitu	0,21
Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	05909990082162	46,98	49,33	58,15	51,70	bezpłatny do limitu	6,45
Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	05909991324315	37,80	39,69	48,51	48,51	bezpłatny do limitu	0,00
Apo-Nastrol, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	05909990802050	48,44	50,86	59,68	51,70	bezpłatny do limitu	7,98
Arimidex, tabl. powl., 1 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990756711	70,33	73,85	82,67	51,70	bezpłatny do limitu	30,97
Atrozol, tabl. powl., 1 mg	28 szt. (1 poj.po 28 szt.)	05909991090029	47,52	49,90	58,72	51,70	bezpłatny do limitu	7,02
Egistrozol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	05909990082148	51,62	54,20	63,03	51,70	bezpłatny do limitu	11,33
<b>Substancja czynna: eksemestan</b>								
Etadron, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990798094	64,58	67,81	76,94	55,39	bezpłatny do limitu	21,55
Glandex, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990812202	62,76	65,90	75,03	55,39	bezpłatny do limitu	19,64
Symex, tabletki drażowane, 25 mg	30 tabl.	05909991335489	62,76	65,90	75,03	55,39	bezpłatny do limitu	19,64
<b>Substancja czynna: letrozol</b>								
Aromek, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	05909991060718	44,06	46,26	55,39	55,39	bezpłatny do limitu	0,00
Clarzole, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	05909990799923	50,76	53,30	62,43	55,39	bezpłatny do limitu	7,04
Etruzil, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990710201	51,62	54,20	63,34	55,39	bezpłatny do limitu	7,95
Lametta, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	05909991061111	49,14	51,60	60,73	55,39	bezpłatny do limitu	5,34
Letrozole Apotex, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	05909990908608	52,49	55,11	64,24	55,39	bezpłatny do limitu	8,85

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Letrozole Bluefish, tabl. powl., 2.5 mg	30 szt.	05909990794683	43,20	45,36	54,49	54,49	bezpłatny do limitu	0,00
Lortanda, tabl. powl., 2.5 mg	30 szt.	05909991039158	50,22	52,73	61,86	55,39	bezpłatny do limitu	6,47
Symletrol, tabl. powl., 2.5 mg	30 szt.	05909990956395	47,41	49,78	58,91	55,39	bezpłatny do limitu	3,52

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## 8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Ponieważ zlecenie MZ dotyczy decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w ramach niniejszego raportu nie przeprowadzono analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 23.10.2019 r. znak PLR.4604.1224.2019.MO (data wpływu do AOTMiT: 25.10.2019 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- letrozol,
- anastrozol,
- eksemestan.

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Wskazanie przekazane z pismem pierwotny zostało zmienione pismem z dnia 28.10.2019 r. znak PLR.4604.1224.2019.MO (data wpływu do AOTMiT: 28.10.2019 r.) na: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Wraz ze zleceniem pierwotnym przekazano również część korespondencji MZ z prof. dr. hab. med. Maciejem Krzakowskim – Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii klinicznej. W korespondencji tej odnoszono się do braku refundacji inhibitorów aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan) w I rzucie hormonoterapii zaawansowanego raka piersi, co może utrudniać realizację programu lekowego B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10: C50), który jest finansowany ze środków publicznych (Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 23.10.2019 r.). Zgodnie z zapisami tego programu lekowego inhibitory aromatazy u pacjentek z hormonozależnym i HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi mogą być zastosowane w skojarzeniu z palbocyklibem lub rybocyklibem.

### Problem zdrowotny

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

W 2013 r. zarejestrowano w Polsce 17 286 nowych zachorowań (w tym 144 u mężczyzn; współczynnik zachorowalności 44,9/ 100 000) i 5 881 zgony z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,3/ 100 000).

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Około 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5-ciu lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV - <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

### Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne PTOK 2018 wskazują, że w leczeniu I linii zaawansowanego, hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi można zastosować tamoksyfen, fulwestrant w wysokiej dawce lub skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6 (**komentarz analityka Agencji**: do inhibitorów tych należą m.in.: palbocyklib i rybocyklib).

Wytyczne NCCN 2019 wskazują, że w leczeniu hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi preferuje się m. in. zastosowanie inhibitora aromatazy (anastrozol, letrozol lub eksemestan) z inhibitorem CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib). Wśród preferowanego leczenia w tym przypadku wymienia się również: fulwestrant+inhibitor CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib), fulwestrant + alpelisib dla guzów z obecnością mutacji PIK3CA, fulwersant, anastrozol lub letrozol lub eksemestan, tamoksyfen lub toremifen, ewerolimus + eksamestan / fulwersant / tamoksyfen.

Wytyczne ESMO 2018 wskazują, że w leczeniu hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi w I linii, u których stosowano wcześniej hormonoterapię zaleca się: fulwestrant / inhibitor aromatazy / tamoksyfen / inhibitor aromatazy + inhibitor CDK4/6 / inhibitor aromatazy + ewerolimus / fulwestrant + inhibitor CDK4/6. Natomiast w przypadku pacjentów bez wcześniejszej hormonoterapii zaleca się: fulwestrant + inhibitor CDK4/6 / skojarzona hormonoterapia (inhibitor aromatazy + fulwestrant).

Wg opinii prof. dr. hab. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, w przypadku hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi w stadium uogólnienia stosowanie inhibitorów aromatazy w I linii leczenia paliatywnego powinno być rozważane u większości chorych (alternatywnym postępowaniem jest tamoksyfen, który powinien być stosowany u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorami aromatazy). **Analiza skuteczności**

Do raportu włączono:

- publikację *Janni 2018* – wyniki do badania MONALEES-2 porównującego rybocyklilb stosowany w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do placebo podawanego z letrozolem u kobiet ze stanem pomenopauzalnym w I linii leczenia hormonozależnego, HER2-ujemnego, zaawansowanego raka piersi,
- publikację *Rugo 2019* - wyniki z przedłużonej obserwacji do badania PALOMA-2 porównującego palbocyklilb stosowany w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do placebo podawanego z letrozolem u kobiet ze stanem pomenopauzalnym w I linii leczenia hormonozależnego, HER2-ujemnego, zaawansowanego raka piersi,
- przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową *Wilson 2017* porównujący palbocyklilb stosowany z letrozolem z chemioterapią u kobiet po menopauzie z hormonozależnym, HER2- ujemnym zaawansowanym / przerzutowym rakiem piersi.

*Janni 2018* (publikacja do badania MONALEESA-2)

#### Odpowiedź na leczenie w zakresie guza

Stosowanie RBC z LET było związane z tendencją do krótszego czasu do odpowiedzi, w porównaniu do grupy stosującej PLC z LET. W 6. miesiącu obserwacji, 37,2% pacjentów stosujących RBC+LET osiągnęło wczesną odpowiedź na leczenie w porównaniu do 23,2% pacjentów w grupie PLC+LET.

#### Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Stosowanie RBC z LET było związane z tendencją do dłuższego czasu trwania odpowiedzi, w porównaniu do grupy stosującej PLC z LET. U pacjentów z mierzalną chorobą oraz potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie RBC+LET wyniosła 26,7 miesiąca [95%CI: 24,0; nie osiągnięto], a w grupie PLC+LET wyniosła 18,6 miesiąca [95%CI: 14,8; 23,1].

#### Zmniejszanie się rozmiarów guza

Ogólnie, 444 pacjentów zostało podzielonych na cztery grupy, w zależności od wielkości zmian rozmiarów guza. Wyższy odsetek pacjentów stosujących RBC+LET (32%) niż pacjentów stosujących PLC+LET (17%) miało największe zmniejszenie rozmiarów guza (grupa 1), a jednocześnie niższy odsetek pacjentów stosujących RBC+LET (19%) niż pacjentów stosujących PLC+LET (32%) miało najmniejsze zmniejszenie rozmiarów guza (grupa 4).

#### Zmniejszenie odczuwania bólu

W 8. tygodniu obserwacji, wśród wszystkich pacjentów z dostępnymi danymi na temat procentowej zmiany od początku leczenia, średnia zmniejszenia się bólu była większa w grupie RBC+LET w porównaniu do PLC+LET (26% vs 15%). Mediana procentowej zmiany wartości punktowej, dotyczącej bólu oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-30, w porównaniu do wartości z początku trwania badania, wyniosła 40% w grupie RBC+LET oraz 29% w grupie PLC+LET. Klinicznie istotna zmiana w zakresie odczuwania bólu (>5 punktów) była obserwowana u pacjentów otrzymujących RBC+LET (-6,3 punkta), natomiast nie została zaobserwowana u pacjentów stosujących PLC+LET (-2,7 punkta).

*Rugo 2019* (publikacja do badania PALOMA-2)

#### Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez badacza było istotnie statystycznie dłuższe w grupie PAL+LET w porównaniu do PLC+LET w populacji ITT, odpowiednio 27,6 [95%CI: 22,4; 30,3] miesiąca versus 14,5 [95%CI: 12,3; 17,1] miesiąca (HR=0,563 [95%CI: 0,461; 0,687], p<0,0001).

### Czas do podjęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej

W celu oceny czy terapia z zastosowaniem PAL+LET ma wpływ na czas do podjęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej po ostatecznym zaprzestaniu podawania PAL przeprowadzono analizę czasu do podjęcia kolejnych terapii przeciwnowotworowych. Mediana czasu, który upłynął od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej wyniosła 28,0 [95%CI: 23,6; 29,6] miesiąca w grupie pacjentów stosujących PAL+LET w porównaniu do 17,7 [zakres: 14,3; 21,5] miesiąca.

### Punkty końcowe raportowane przez pacjenta

Jakość życia była oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-B. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PAL+LET, a PLC+LET w zakresie różnicy pomiędzy początkiem trwania badania, a ponownym pomiarem jakości życia ( $p=0,629$ ). Istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami nie zaobserwowano również w przypadku żadnej z mierzonych przez kwestionariusz FACT-B podskal.

### *Wilson 2017* (przeгляд systematyczny)

Do metaanalizy w grupie pacjentek z I linią leczenia włączono 22 RCT, w których uczestniczyło łącznie 8152 pacjentek. Badaniem z którego zaczerpnięto wyniki dla interwencji, było badanie PALOMA-2, w którym stosowano palbocyklib (PAL) w połączeniu z letrozolem (LET).

W modelu efektów stałych PAL+LET wykazał istotną statystycznie poprawę w przeżyciu wolnym od progresji / czasie do progresji w stosunku do kapecytabiny (HR=0,28 [95%CrI: 0,11; 0,72]) i mitoksantronu (HR=0,28 [95%CrI:0,13; 0,61]) oraz wykazywał tendencję do poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby / czasu do progresji (jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej) w porównaniu z paklitakselem (HR=0,59 [0,19; 1,96]), docetakselem (HR=0,51 [0,14; 2,03]) oraz w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w monoterapii lub w skojarzeniu (HR wahający się od 0,24 do 0,99).

### **Analiza bezpieczeństwa**

Wyniki dla bezpieczeństwa pochodzą z publikacji *Rugo 2019* (publikacja do badania PALOMA-2)

Podczas 15 dodatkowych miesięcy obserwacji nie odnotowano nowych zdarzeń niepożądanych dla PAL+LET. Podczas całego okresu trwania badania, trwała dyskontynuacja leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wystąpiła u 54 pacjentów (12,2%) w grupie PAL+LET oraz u 13 pacjentów (5,9%) w grupie PLC+LET. Neutropenia jakiegokolwiek stopnia była najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w grupie PAL+LET – 81,8% pacjentów, podczas gdy w grupie PLC+LET wystąpiła ona u 6,3% pacjentów. Około 57% zdarzeń niepożądanych w grupie PAL+LET było zdarzeniami niepożądanymi o stopniu ciężkości 3. i większym. Neutropenia doprowadziła do definitywnego przerwania leczenia PAL+LET u 8 pacjentów (2%), a gorączka neutropeniczna wystąpiła występowała rzadko (9 pacjentów, 2%). Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 23,6% pacjentów w grupie PAL+LET oraz u 15% pacjentów w grupie PLC+LET. Infekcja była najczęściej raportowanym poważnym zdarzeniem niepożądanym w obu ramionach badania (5,2% pacjentów z grupy PAL+LET oraz 4,1% pacjentów z grupy PLC+LET).

### **Rekomendacje kliniczne**

Wytyczne PTOK 2018 wskazują, że w leczeniu I linii zaawansowanego, hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi można zastosować tamoksyfen, fulwestrant w wysokiej dawce lub skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6 (**komentarz analityka Agencji:** do inhibitorów tych należą m.in.: palbocyklib i rybocyklib).

Wytyczne NCCN 2019 wskazują, że w leczeniu hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi preferuje się m. in. zastosowanie inhibitora aromatazy (anastrozol, letrozol lub eksemestan) z inhibitorem CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib).

Wytyczne ESMO 2018 wskazują, że w leczeniu hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi w I linii, u których stosowano wcześniej hormonoterapię zaleca się: fulwestrant / inhibitor aromatazy / tamoksyfen / inhibitor aromatazy + inhibitor CDK4/6 / inhibitor aromatazy + ewerolimus / fulwestrant + inhibitor CDK4/6. Natomiast w przypadku pacjentów bez wcześniejszej hormonoterapii zaleca się: fulwestrant + inhibitor CDK4/6 / skojarzona hormonoterapia (inhibitor aromatazy + fulwestrant).

---

### **Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

Obecnie w Polsce w ramach katalogu refundacji aptecznej dostępnych jest 8 produktów leczniczych zawierających anastrozol, 3 produkty lecznicze zawierające eksemestan oraz 8 produktów leczniczych zawierających letrozol.

Ponieważ zlecenie MZ dotyczy decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w ramach niniejszego raportu nie przeprowadzono analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

### **Opinia ekspertów klinicznych**

W toku prac nad raportem wystąpiono z prośbą o opinię do jednego eksperta – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr. hab. med. Macieja Krzakowskiego. Stanowisko przyjęte przez Profesora: „Finansowanie z publicznych środków inhibitorów aromatazy stosowanych w pierwszej linii hormonoterapii paliatywnej u chorych na hormonozależnego raka piersi jest uzasadnione”.

## 10. Źródła

Analiza kliniczna	
<b>Janni 2018</b>	Janni W. et al., First-line r bociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+ , HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial, <i>Breast Cancer Research and Treatment</i> (2019) 174:719–729, <a href="https://doi.org/10.1007/s10549-017-4658-x">https://doi.org/10.1007/s10549-017-4658-x</a>
<b>Rugo 2019</b>	Rugo H.S. et al., Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptorpositive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up, <i>Breast Cancer Research and Treatment</i> (2019) 174:719–729, <a href="https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4">https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4</a>
<b>Wilson 2017</b>	Wilson F.R et al., Systematic review and network meta-analysis comparing pa bociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer, <i>Breast Cancer Res Treat</i> (2017) 166:167–177, DOI 10.1007/s10549-017-4404-4
Pozostałe publikacje	
<b>AWA nr OT.4331.37.2018</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji dla produktu leczniczego Kisqali nr OT.4331.37.2018
<b>AWA nr OT.4351.34.2017</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji dla produktu leczniczego Ibrance nr OT.4351.34.2017
<b>ChPL Anastrozol Bluefish</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozol Bluefish
<b>ChPL Anastrozol Teva</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozol Teva
<b>ChPL Apo-Nastrol</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Nastrol
<b>ChPL Arimidex</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arimidex
<b>ChPL Aromek</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aromek
<b>ChPL Atrozol</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atrozol
<b>ChPL Clarzole</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Clarzole
<b>ChPL Egistrozol</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Egistrozol
<b>ChPL Etodron</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etodron
<b>ChPL Etruzil</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etruzil
<b>ChPL Glandex</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Glandex
<b>ChPL Lametta</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lametta
<b>ChPL Letrozole Apotex</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Letrozole Apotex
<b>ChPL Letrozole Bluefish</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Letrozole Bluefish
<b>ChPL Lortanda</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lortanda
<b>ChPL Symex</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Symex
<b>ChPL Symletrol</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Symletrol
<b>Szczeklik 2017</b>	Red. Gajewski P., rozdział: Krzemieniecki K. i wsp., G. Wybrane nowotwory, 1. Rak piersi, <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2017
Wytyczne kliniczne	
<b>ESMO 2018</b>	European Society for Medical Oncology. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). <i>Annals of Oncology</i> 29: 1634–1657, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy192 Published online 19 July 2018. <a href="https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/4th-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-4">https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/4th-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-4</a> (data dostępu: 22.11.2019 r.)
<b>NCCN 2019</b>	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 3.2019-September 6, 2019. <a href="http://www.nccn.org/patients">www.nccn.org/patients</a>
<b>PTOK 2018</b>	Jassem J., Krzakowski M. et al. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Rak piersi. <i>Brest Cancer</i> . <a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf</a> (data dostępu: 22.11.2019 r.)

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE via PubMed – data wyszukiwania: 19.11.2019 r.

ID	Kwerendy	Trafienia
1	Search (((breast[Title/Abstract] AND advanced[Title/Abstract]) AND (("HER2-[Title/Abstract] OR "HER2(-)[Title/Abstract] OR "HER2-negative"[Title/Abstract] OR "HER2 negative"[Title/Abstract] OR "HER-2-[Title/Abstract] OR "HER-2(-)[Title/Abstract] OR "HER-2-negative"[Title/Abstract] OR "HER-2 negative"[Title/Abstract]))) AND (((palbociclib[Title/Abstract] OR ribociclib[Title/Abstract])) OR ((("pa bociclib" [Supplementary Concept]) OR "ribociclib" [Supplementary Concept]))) AND (((("Anastrozole"[Mesh]) OR "Letrozole"[Mesh]) OR "exemestane" [Supplementary Concept]) OR ((anastrozole[Title/Abstract] OR letrozole[Title/Abstract] OR exemestane[Title/Abstract] OR examestane[Title/Abstract]))) AND first[Title/Abstract] Filters: Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Polish; English	14
2	Search (((breast[Title/Abstract] AND advanced[Title/Abstract]) AND (("HER2-[Title/Abstract] OR "HER2(-)[Title/Abstract] OR "HER2-negative"[Title/Abstract] OR "HER2 negative"[Title/Abstract] OR "HER-2-[Title/Abstract] OR "HER-2(-)[Title/Abstract] OR "HER-2-negative"[Title/Abstract] OR "HER-2 negative"[Title/Abstract]))) AND (((palbociclib[Title/Abstract] OR ribociclib[Title/Abstract])) OR ((("pa bociclib" [Supplementary Concept]) OR "ribociclib" [Supplementary Concept]))) AND (((("Anastrozole"[Mesh]) OR "Letrozole"[Mesh]) OR "exemestane" [Supplementary Concept]) OR ((anastrozole[Title/Abstract] OR letrozole[Title/Abstract] OR exemestane[Title/Abstract] OR examestane[Title/Abstract]))) AND first[Title/Abstract]	54
3	Search first[Title/Abstract]	2400833
4	Search (((("Anastrozole"[Mesh]) OR "Letrozole"[Mesh]) OR "exemestane" [Supplementary Concept]) OR ((anastrozole[Title/Abstract] OR letrozole[Title/Abstract] OR exemestane[Title/Abstract] OR examestane[Title/Abstract]))	5155
5	Search (anastrozole[Title/Abstract] OR letrozole[Title/Abstract] OR exemestane[Title/Abstract] OR examestane[Title/Abstract])	4457
6	Search (("Anastrozole"[Mesh]) OR "Letrozole"[Mesh]) OR "exemestane" [Supplementary Concept]	3434
7	Search (((palbociclib[Title/Abstract] OR ribociclib[Title/Abstract])) OR ((("pa bociclib" [Supplementary Concept]) OR "ribociclib" [Supplementary Concept]))	908
8	Search ("palbociclib" [Supplementary Concept]) OR "ribociclib" [Supplementary Concept]	466
9	Search (palbociclib[Title/Abstract] OR ribociclib[Title/Abstract])	767
10	Search ("HER2-[Title/Abstract] OR "HER2(-)[Title/Abstract] OR "HER2-negative"[Title/Abstract] OR "HER2 negative"[Title/Abstract] OR "HER-2-[Title/Abstract] OR "HER-2(-)[Title/Abstract] OR "HER-2-negative"[Title/Abstract] OR "HER-2 negative"[Title/Abstract])	30602
11	Search advanced[Title/Abstract]	403801
12	Search breast[Title/Abstract]	415657

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – 19.11.2019 r.

ID	Kwerendy	Trafienia
1	breast.ab,kw,ti.	533611
2	advanced.ab,kw,ti.	571332
3	first.ab,kw,ti.	2940346
4	(HER2 or HER-2 or HER 2).ab,kw,ti	59702
5	(palbociclib or ribociclib).ab,kw,ti.	1887
6	exp pa bociclib/	2751
7	exp ribociclib/	959
8	5 or 6 or 7	3234
9	(anastrozole or letrozole or exemestane or examestane).ab,kw,ti.	8257
10	exp anastrozole/	9383



ID	Kwerendy	Trafienia
11	exp letrozole/	11560
12	exp exemestane/	6010
13	9 or 10 or 11 or 12	18132
14	1 and 2 and 3 and 4 and 8 and 13	210
15	limit 14 to (randomized controlled trial and (english or polish) and (article or article in press))	15
16	limit 14 to (meta analysis and (english or polish) and (article or article in press or "review"))	5
17	15 or 16	20

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – 19.11.2019 r.**

ID	Kwerendy	Trafienia
1	(first):ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	222664
2	(breast):ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	45694
3	(advanced):ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	62067
4	("HER2" OR "HER-2" OR "HER 2"):ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	5409
5	(palbocicl b OR ribociclib):ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	427
6	(anastrozole OR letrozole OR exemestane OR examestane):ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	3223
7	MeSH descriptor: [Anastrozole] explode all trees	393
8	MeSH descriptor: [Letrozole] explode all trees	571
9	#6 OR #7 OR #8	3223
10	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #9	96