Warszawa, dnia 26.10.2026

Anna Klim
Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
ul. Słomińskiego 4
00-204 Warszawa

Szanowny Pan
Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 8 października 2026 r., znak sprawy: OTAD.4131.27.2026 – lek Orserdu.

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo z dnia 8 października 2026 r., znak sprawy: OTAD.4131.27.2026, dotyczącego wezwania do uzupełnienia i wyjaśnienia niezgodności w analizach przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych

- Orserdu, Elacestranti dihydrochloridum, tabl. powlekane, 86 mg, 28 tabl., GTIN: 09120113620276,
- Orserdu, Elacestranti dihydrochloridum, tabl. powlekane, 345 mg, 28 tabl., GTIN: 09120113620283,

w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)", względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345), uprzejmie przedstawiam poniższe stanowisko.

Wskazane przez Agencję uwagi zostały szczegółowo przeanalizowane, a poniżej przedstawiono odniesienie do poszczególnych punktów oraz wyjaśnienia i/lub uzupełnienia dokumentacji zgodnie z wymogami określonymi w obowiązujących przepisach prawa, w tym w szczególności w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.[1]

1), 2) Uwagi dotyczące analizy ekonomicznej i wpływu na budżet

W piśmie wskazano następujące nieścisłości odnośnie do spełnienia minimalnych wymagań dla analiz:

- nieaktualne informacje zawarte w analizach na dzień złożenia wniosku, w szczególności wskazano jako nieaktualne Zarządzenie Nr 101/2025/DSOZ,

[1] *w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*

- brak wskazania w analizie wpływu na budżet minimalnego i maksymalnego oszacowania dodatkowych wydatków płatnika publicznego.

W odpowiedzi na powyższe, informujemy, że:

- wszystkie informacje w zakresie uwzględnionych kosztów w przygotowanych analizach są aktualne na dzień złożenia wniosku. W dokumencie analizy ekonomicznej w rozdziałach dotyczących opisu kosztów, wskazując jako źródło danych Zarządzenia NFZ każdorazowo stosowano zapis typu *„Zarządzenie Nr 00/2000 z późn. zm.”*, gdzie jako referencyjne podawano numer zarządzenia „głównego”. Niemniej każdorazowo sprawdzano, czy wycena procedur w ewentualnych zarządzeniach zmieniających jest taka sama.
- wariant minimalny oraz maksymalny w zakresie wydatków szacowanych w analizie wpływu na budżet zostały wskazane w rozdziale A.2.4, gdzie przedstawiono podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Ponadto w otrzymanym piśmie zwrócono się z prośbą o aktualizację analiz względem aktualnych komunikatów DGL, komunikatów NFZ, Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków […] a także wycen produktów rozliczeniowych. W odpowiedzi na tę prośbę przeanalizowano zmiany jakie zaszły w danych kosztowych i analiza ta wskazała, że zmiany wartości parametrów kosztowych są na tyle niewielkie, że ich zmiana nie wpłynie na wyniki analiz ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

Poniżej zestawiono podsumowanie zmian dla najważniejszych jednostkowych danych kosztowych w analizach:

- ceny leków stosowanych w ramach hormonoterapii wraz z kwotami odpłatności (eksemestan, anastrozol, letrozol, tamoksyfen) w Obwieszczeniu MZ z dnia 16 września 2026 roku (aktualne na dziś) są takie same jak w Obwieszczeniu MZ z dnia z dnia 17 marca 2026 roku (aktualne na dzień złożenia wniosku),
- ceny jednostkowe leków z katalogu chemioterapii, określono jako średnie koszty z ostatnich 12 miesięcy na podstawie ostatniego komunikatu DGL[2] zmieniły się o nie więcej niż 7%
    - fulwestrant cena analizie cena za mg = 0,47 zł; obecnie 0,44 zł (zmiana o -6%),
    - winorelbina cena analizie cena za mg = 2,90 zł; obecnie 2,70 zł (zmiana o -7%),
    - kapecytabina cena analizie cena za mg = 0,0028 zł; obecnie 0,0027 zł (zmiana o -4%),
    - doksorubicyna cena analizie cena za mg = 0,72 zł; obecnie 0,77 zł (zmiana o +7%),
    - paklitaksel cena analizie cena za mg = 0,396 zł; obecnie 0,398 zł (zmiana o +1%).
- cena jednostkowa za mg sacytuzumabu gowitekanu w analizie = 13,20 zł na podstawie danych z przetargów na zakup leków. Nie odnaleziono przetargu z niższą ceną, ponadto cenę realną na poziomie 13,20 zł potwierdzają najnowsze dane z Uchwały z działalności NFZ za I półroczne 2026.
- Wg danych z Informatora o umowach NFZ wycena punktu dla świadczeń realizowanych II połowie 2026 r. w programie lekowym Leczenie raka piersi oraz w ramach chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych wynosi ok. 1,94 zł (w analizie 1,87 zł, wzrost o około 4%).

[2] https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,9021.html

Biorąc pod uwagę powyższe zrezygnowano z pełnej aktualizacji danych kosztowych w modelach obliczeniowych oraz ponownego generowania wyników analizy

3) Uwzględnienie publikacji, które ukazały się po dacie złożenia wniosku

Cytowane w piśmie nr OTAD.4131.27.2026 dwa doniesienia opublikowane po dacie złożenia wniosku stanowią prace opisujące działanie elacestrantu w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD):

- Greco M, Gebbia V, Berardi R, et al. A Real-World Study on the Effectiveness and Safety of Elacestrant in Patients with ESR1-Mutated Metastatic Breast Cancer Progressing After CDK4/6 Inhibitors and Endocrine Therapy. Cancers (Basel). 2026 Jun 24;18(13):2042. doi: 10.3390/cancers18132042. PMID: 42449589; PMCID: PMC13360249

- Curigliano G, De Laurentiis M, Harbeck N, et al. Outcomes of elacestrant in patients with ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated metastatic breast cancer who received prior endocrine therapy and cyclin-dependent kinase inhibitor in a real-world setting. ESMO Open. 2026 Sep 14;11(10):108535. doi: 10.1016/j.esmoop.2026.108535. Epub ahead of print. PMID: 42735454; PMCID: PMC13594719.

Wyniki i wnioski z tych prac są zbliżone do danych RWD włączonych do analizy klinicznej złożonej wraz z wnioskiem o refundację.

Poniżej przedstawiono opis nowych badań RWD oraz ich wyniki – dodane do wyników badań RWD uprzednio już włączonych do analizy klinicznej.

Retrospektywno-prospektywne badanie Greco 2026 oparto o dane zebrane w 13 oddziałach onkologii klinicznej w południowych Włoszech. W badaniu Greco 2026 mediana okresu obserwacji wyniosła 8,5 miesiąca (podano również informację, że mediana okresu obserwacji dla przeżycia całkowitego pacjentów wyniosła ponad 8,5 miesiąca). Badaniem objęto 39 pacjentów, u których przeprowadzono badania przesiewowe pod kątem obecności mutacji (ESR1, PIK3CA, AKT i PTEN) i wykryto obecność aktywującej mutacji w genie ESR1. Mediana wieku pacjentów w badaniu Greco 2026 wyniosła 67 lat, a kobiety stanowiły 100%. Populacja ta charakteryzowała się wysokim obciążeniem chorobą – 92% pacjentek miało przerzuty do kości. Wszyscy pacjenci leczeni elacestrantem (ELA) byli wcześniej poddani terapii inhibitorami CDK 4/6, stosowanymi przez co najmniej 12 miesięcy, w połączeniu z fulwestrantem (31%) lub inhibitorami aromatazy (69%). Badanie zatem obejmuje populację węższą niż objęta uzgodnionym programem lekowym.

Drugie ze zidentyfikowanych badań obserwacyjnych tj. retrospektywne badanie Curigliano 2026 wykorzystywało dane z bazy Komodo Research Dataset (KRD) zintegrowane z danymi genomowymi Foundation Medicine (FMICG). Badaniem objęto 281 pacjentów, którzy przebyli przynajmniej jedną linię leczenia obejmującą stosowanie terapii hormonalnej w skojarzeniu z inhibitorami CDK 4/6 i stosowali ELA w okresie od stycznia 2023 do listopada 2025 roku. Ujęte w analizie klinicznej retrospektywne badanie Rugo 2025 również obejmowało dane z bazy KRD zintegrowane z danymi genomowymi FMICG, a w badaniu tym ujęto 306 pacjentów, którzy stosowali ELA w okresie od stycznia 2023 do

lutego 2025 roku. Mediana wieku pacjentów w badaniu Curigliano 2026 wyniosła 65,3 roku, a kobiety stanowiły 99% badanych pacjentów. Populacja ta charakteryzowała się wysokim obciążeniem chorobą – 90% pacjentów miało przerzuty do narządów trzewnych, a 75% pacjentów przyjmowało wcześniej terapię hormonalną w skojarzeniu z lekami grupy inhibitorów CDK 4/6 przez co najmniej 12 miesięcy. Chemioterapię przebyło uprzednio 43% pacjentów, a 72% chorych było leczonych uprzednio fulwestrantem. W badaniu Curigliano 2026[2] mediana okresu obserwacji wyniosła 9,6 miesiąca.

W badaniu Greco 2026 oceniano progresję choroby (PFS), przeżycie całkowite pacjentów (OS), odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo terapii, a w badaniu Curigliano 2026 oceniano czas do kolejnego leczenia (TTNT).

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej w badaniu Greco 2026 ponad 8 mies. mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła ponad 6 mies., a mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (podobnie, jak w badaniu Lloyd 2025, które ujęto w analizie klinicznej). Ogólną odpowiedź na leczenie w badaniu Greco 2026 uzyskało 28% chorych, a u kolejnych 28% chorych uzyskano stabilizację choroby. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 6,5 mies. (Tabela 1, Wykres 1, Wykres 2). W badaniu Greco 2026 u większości pacjentów (64%) stosujących ELA nie wystąpiły zdarzenia niepożądane, a zdarzenia niepożądane 3. stopnia raportowano u pojedynczych pacjentów (Tabela 3). W badaniu Curigliano 2026 mediana czasu do kolejnego leczenia wyniosła 8,2 mies. wśród chorych po 1–2 wcześniejszych terapiach oraz 7,1 mies. dla leczonych uprzednio co najmniej 3 liniami terapii (Tabela 2). Tym samym, wyniki dotyczące skuteczności ELA raportowane w badaniu Greco 2026 oraz w badaniu Curigliano 2026 były spójne z wynikami badań, które ujęto w analizie klinicznej i potwierdzają, że terapia ELA wykazuje wysoką skuteczność w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tabela 1.
Wyniki skuteczności w badaniu obserwacyjnym Greco 2026 (N = 39)

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy		Mediana (zakres)	n/N (%)
Greco 2026	Mediana 8,5 mies.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)		+6,0 mies. (3,5–10,6)	ND
		Przeżycie całkowite (OS) pacjentów		NR (bd)[a]	ND
		Mediana czasu trwania stabilizacji choroby		6,0 mies. (2–9)	ND
		Odpowiedź na leczenie	Mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR)	6,5 mies. (3–10)	ND
			Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	ND	11/39 (28%)
			Całkowita odpowiedź (CR)	ND	1/39 (2%)
			Częściowa odpowiedź (PR)	ND	10/39 (26%)
			Stabilizacja choroby (SDi)	ND	11/39 (28%)
			Progresja choroby	ND	12/39 (31%)

bd – brak danych; ND – nie dotyczy.
a) Mediana okresu obserwacji dla przeżycia całkowitego pacjentów wyniosła ponad 8,5 mies.

Tabela 2.
Wyniki skuteczności w badaniu obserwacyjnym Curigliano 2026 (N = 281)

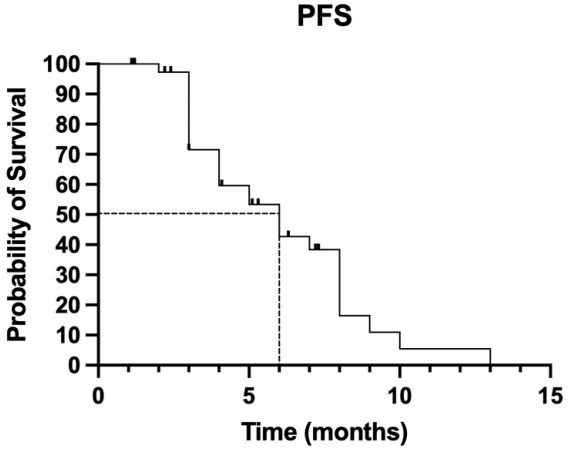
Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	N	Mediana [95% CI]
Curigliano 2026	Mediana 9,6 mies.	Czas do kolejnego leczenia (TTNT)	281	7,4 mies. [6,2; 8,3]
			108	8,2 mies. [6,0;12,2] (1–2 wcześniejsze HTH + CDK 4/6)
			85	9,0 mies. [7,7; 13,7] (1–2 wcześniejsze HTH + CDK 4/6 trwające ≥12 mies.)
			31	12,2 mies. [9,0; NR] (1 wcześniejsza HTH + CDK 4/6 trwająca ≥12 mies.)
			54	8,2 mies. [5,5; 13,7] (2 wcześniejsze HTH + CDK 4/6 trwające ≥12 mies.)
			173	7,1 mies. [6,1; 8,1] (≥3 wcześniejsze HTH + CDK 4/6)
			81	7,7 mies. [5,8; 20,0] (brak wcześniejszej terapii FLV)
			159	8,0 mies. [6,4; 9,9] (brak wcześniejszej CTH)

Tabela 3.
Wyniki bezpieczeństwa w badaniu obserwacyjnym Greco 2026 (N = 39)

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy		Stopień nasilenia n/N (%)			Ogólny profil bezpieczeństwa
				1. stopnia	2. stopnia	3. stopnia	n/N (%)
Greco 2026	Mediana 8,5 mies.	Zdarzenia niepożądane (AE)	Niedokrwistość	4/39 (10%)	1/39 (2%)	0/39 (0%)	ND
			Neutropenia	2/39 (4%)	1/39 (2%)	0/39 (0%)	ND
			Małopłytkowość	1/39 (2%)	2/39 (4%)	0/39 (0%)	ND
			Nudności	5/39 (13%)	2/39 (4%)	1/39 (2%)	ND
			Wymioty	3/39 (8%)	3/39 (8%)	1/39 (2%)	ND
			Biegunka	2/39 (5%)	3/39 (8%)	1/39 (2%)	ND
			Skórne AE	1/39 (2%)	0/39 (0%)	1/39 (2%)[a]	ND
			Zmęczenia	5/39 (13%)	8/39 (21%)[a]	1/39 (2%)[a]	ND
		Ogólny profil bezpieczeństwa	Redukcja dawki	ND	ND	ND	6/39 (15%)
			Przerwanie leczenia	ND	ND	ND	2/39 (4%)
			Nie zgłoszono AE	ND	ND	ND	25/39 (64%)

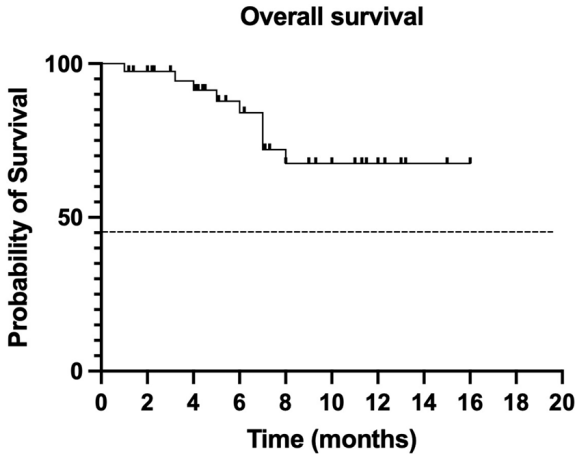
ND – nie dotyczy.
a) Przyczyna zaprzestania leczenia ELA.

Wykres 1.
Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu obserwacyjnym Greco 2026



Źródło wykresu: Greco 2026.

Wykres 2.
Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu obserwacyjnym Greco 2026



Źródło wykresu: Greco 2026.

4) Aspekt współwystępowania mutacji ESR1 z innymi mutacjami

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej rekomendują zastosowanie terapii elacestrantem jako standardowej terapii u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecnością mutacji w genie ESR1 (ESMO, NCCN). Z kolei zaleca się alpelisyb + fulwestrant dla chorych z obecną mutacją PIK3CA, kapiwasertyb + fulwestrant dla chorych z co najmniej jedną zmianą w PIK3CA, AKT1, PTEN oraz inhibitory PARP (olaparyb lub talazoparyb) dla chorych z obecną mutacją BRCA1 lub 2. Wytyczne nie definiują kolejności stosowania terapii celowanych, przypisując jedynie możliwe leczenie do konkretnego zaburzenia molekularnego.

Aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego B.9.FM dostępne są wszystkie wymienione powyżej terapie (oprócz elacestrantu). Informacja o braku lub obecności ww. mutacji (BRCA, AKT1, PTEN, PIK3CA) jest możliwa do uzyskania w momencie diagnozy nowotworu, na podstawie badań przeprowadzonych w próbce pochodzącej z biopsji guza. Z kolei u chorych eksponowanych na hormonoterapię, u których doszło do progresji choroby zaleca się wykonanie diagnostyki w kierunku obecności mutacji ESR1. Diagnostyka w kierunku obecności mutacji ESR1 ma zatem miejsce na późniejszym etapie, już gdy terapia choroby zaawansowanej została wdrożona. W tym miejscu trzeba wziąć również pod uwagę fakt, że omawiane terapie celowane mają ściśle zdefiniowane linie w programie lekowym B.9.FM, w których mogą być zastosowane (wyłącznie 1–2L w przypadku alpelisybu z fulwestrantem, wyłącznie 1–3L w przypadku kapiwasertybu z fulwestrantem, wyłącznie 2–3L w przypadku olaparybu i talazoparybu), z kolei elacestrant może być stosowany w linii 2. i kolejnych, czyli także na późniejszych etapach terapii. W związku z powyższym przyjęto, że w przypadku jednoczesnego występowania mutacji ERS1 oraz jednej z mutacji wyżej wymienionych, w pierwszej kolejności stosowane będzie już refundowane leczenie celowane, a monoterapia elacestrantem będzie opcją terapeutyczną zastosowaną w kolejnej linii leczenia systemowego. Stąd komparatorem w analizach HTA są opcje terapeutyczne, które będą zastępowane przez elacestrant – hormonoterapia, chemioterapia i sacytuzumab gowitekan.

Zbliżona sytuacja miała miejsce np. w ramach procesu refundacyjnego dla kapiwasertybu + fulwestrantu, gdzie jako komparator nie były rozważane i nie zostały uwzględnione inne terapie celowane ówcześnie refundowane (talazoparyb, olaparyb), a ukierunkowane na obecność innych niż będące przedmiotem wniosku (tj. zmiany w PTEN/AKT1/PIK3CA) mutacje BRCA1 lub 2 [5]. Kapiwasertyb stosowany z fulwestrantem otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT, a także uzyskał refundację w Polsce.

W piśmie nr OTAD.4131.27.2026 wspomniano, że w raporcie NICE z 2025 roku [3] raportowano wyniki leczenia elacestrantem dla podgrupy pacjentów z mutacją ESR1 i z mutacją PIK3CA. Trzeba w tym miejscu dodać, że ocena NICE jak i raport NICE skupiały się na populacji węższej, niż objęta wnioskiem refundacyjnym w Polsce i opisana w uzgodnionym programie lekowym. Populacja objęta uzgodnionym programem lekowym jest zgodna z ChPL Orserdu i obejmuje pacjentów po hormonoterapii z inhibitorem CDK 4/6, natomiast populacja ujęta w NICE obejmuje dodatkowe zawężenie polegające na wymogu co najmniej 12 miesięcznej ekspozycji na to leczenie. Wyniki opisane w raporcie NICE nie dotyczą zatem pełnej wnioskowanej populacji, a jej części.

Nie ma dostępnych wyników badania EMERALD dla leczenia elacestrantem u pacjentów zgodnych z uzgodnionym programem lekowym, u których występuje komutacja ESR1 i PIK3CA. Wynika to z faktu, że w momencie przeprowadzania badania EMERALD nie było powszechnego dostępu do terapii celowanych, stąd nie planowano i nie przeprowadzano tego rodzaju analiz. W późniejszym czasie, gdy leki celowane na mutację PIK3CA stały się dostępne, na etapie przeprowadzania dodatkowych analiz z badania EMERALD [4] wyłącznie dla subpopulacji o długiej ekspozycji na hormonoterapię i inhibitor CDK4/6 dokonano analiz dla chorych z komutacjami ESR1 i PIK3CA. Warto wskazać, że wyniki tych analiz, co prawda w populacji węższej niż wnioskowana, wskazały na spójny, dobry efekt terapeutyczny elacestrantu – wykazano znamienną statystycznie przewagę elacestrantu nad hormonoterapią wśród chorych z m.in. mutacją PIK3CA odnośnie do zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji choroby (Bardia 2024 [4]). Jednak wyniki te nie dostarczają danych dla populacji objętej uzgodnionym programem lekowym, stąd nie przedstawiono ich w analizie klinicznej.

Z powyższych względów nie jest możliwe przeprowadzenie porównań z innymi terapiami celowanymi w populacji objętej uzgodnionym programem lekowym. Dane dla elacestrantu są dostępne jedynie w węższej populacji (długo eksponowanej na leczenie hormonoterapią i inhibitorem CDK4/6) niż objęta uzgodnionym programem lekowym populacji z mutacją PIK3CA. Nie ma dostępnych danych klinicznych dla elacestrantu dla pełnej populacji objętej wnioskiem refundacyjnym dla elacestrantu.

Raport HTA dostarcza zatem danych dla porównania elacestrantu z komparatorami – terapią endokrynną, chemioterapią oraz sacytuzumabem gowitekanu, pozwalając ocenić zasadność finansowania terapii celowanej elacestrantem dla chorych, którzy obecnie nie mają refundowanej żadnej terapii ukierunkowanej na obecność pogarszającej rokowanie mutacji ESR1.

Źródła:

1. Wytyczne ESMO (w tym Living Guidelines) 2026 https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/management-of-luminal-mbc/second-line-management-of-er-positive-her2-negative-mbc/management-of-luminal-mbc-second-line-treatment-of-patients-with-targetable-alterations oraz https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2826%2900902-6
2. Wytyczne NCCN v3.2026 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-poland.pdf
3. Ocena NICE Orserdu 2025 https://www.nice.org.uk/guidance/ta1036
4. Bardia 2024 – wyniki analiz w podgrupach badania EMERALD dla pacjentów z długą, co najmniej 12-miesięczną ekspozycję na leczenie hormonalne + inhibitor CDK 4/6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39087959/
5. Ocena HTA dla kapiwasertybu (BIP AOTMiT) https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/8899-21-2025-zlc

5) Dostarczenie materiałów źródłowych

Bibliografia do analiz HTA, w tym dane nieopublikowane, zostaną przekazane wraz z niniejszym pismem.