



**Rekomendacja nr 38/2012**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**z dnia 13 sierpnia 2012 r.**  
**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego**  
**Etruzil 2,5 mg x 30 tabl., EAN 5909990710201**  
**we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produkt leczniczy Etruzil 2,5 mg x 30 tabl., EAN 5909990710201 we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa że dobre wyniki stosowania letrozolu w leczeniu uzupełniającym hormonozależnego raka gruczołu piersiowego u kobiet po menopauzie (wydłużenie okresu do wznowy) oraz wyraźnie lepsza tolerancja terapii długoterminowej w porównaniu ze stosowaniem steroidowych inhibitorów aromatazy uzasadniają objęcie Etruzil 2,5 mg x 30 tabl., EAN 5909990710201 refundacją we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii.

Równocześnie Prezes Agencji sugeruje włączenie wnioskowanego produktu leczniczego do grupy limitowej 132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy, z proponowanym kryterium odpłatności dla pacjenta – lek wydawany bezpłatnie.

Prezes Agencji sugeruje zastosowanie mechanizmów dzielenia ryzyka istotnie obniżających koszty terapii.

**Przedmiot wniosku**

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Etruzil 2,5 mg (letrozol) we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii, w grupie limitowej [REDACTED]

**Problem zdrowotny**

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Jednocześnie jest przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet. Od początku lat 60, obserwuje się w naszym kraju rosnącą umieralność na ten nowotwór. Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. Najważniejszymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka piersi są: płeć żeńska, starszy wiek, pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego,



niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku, nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2).

Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie różnych metod statystycznych, z których najbardziej znana jest skala ryzyka Gail'a (Gail model). Uwzględnia ona następujące czynniki: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczbę wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, wiek i zachorowania na raka piersi krewnych pierwszego stopnia. Głównym zastosowaniem tej metody jest kwalifikacja kobiet do działań zapobiegawczych.

W celach terapeutycznych w praktyce klinicznej stosuje się następujący podział nowotworów piersi:

- przedinwazyjne (stopień 0): DCIS – rak przewodowy in situ; LCIS – rak zrazikowy in situ,
- inwazyjne o zaawansowaniu miejscowo-regionalnym: operacyjne (stopień I, II i część chorych w stopniu IIIA); nieoperacyjne (część chorych w stopniu IIIA i chore w stopniu IIIB),
- uogólnione (stopień IV).

Ogólną zasadą postępowania terapeutycznego w przypadkach przedinwazyjnego raka przewodowego (DCIS) i inwazyjnego raka piersi o wczesnym zaawansowaniu jest pierwotne leczenie chirurgiczne, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią (RTH) i/lub leczeniem systemowym. W przypadkach dużego zaawansowania miejscowo-regionalnego leczenie chirurgiczne i/lub napromienianie jest poprzedzone leczeniem systemowym (CTH i/lub HTH), natomiast w uogólnionej chorobie główną metodą jest leczenie systemowe.

Istotnym kryterium decydującym o wyborze metody leczenia systemowego jest przewidywana wrażliwość na leczenie hormonalne. Kwalifikacja do systemowego leczenia uzupełniającego chorych na raka piersi jest uzależniona od przynależności do jednej z grup ryzyka nawrotu choroby (niskiego, pośredniego, wysokiego).

W zależności od stopnia ekspresji receptorów ER i PgR oraz innych czynników, takich jak na przykład nadekspresja HER2, chore dzieli się na 3 kategorie, w oparciu o kryterium wrażliwości na hormonoterapię:

- wysoka wrażliwość na hormonoterapię (HR+); większość komórek guza zawiera receptory steroidowe,
- niepełna wrażliwość na hormonoterapię (HR+/-); niższa ekspresja receptorów steroidowych lub brak ekspresji jednego z receptorów,
- brak wrażliwości na hormonoterapię (HR-); guz nie zawiera receptorów steroidowych.

Spośród farmakologicznych metod hormonoterapii raka piersi w praktyce klinicznej wykorzystywane są głównie: selektywne modulatory receptora estrogenowego – SERM (tamoksyfen, toremifen, fulwestrant), inhibitory aromatazy (niesteroidowe – anastrozol i letrozol, steroidowe – eksemestan), analogi gonadoliberyny [GnRH (goserelina, leuprolid)], progestageny (megestrol, medroksyprogesteron).

Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), wśród kobiet, w 2009 roku stwierdzono w Polsce 15752 nowe zachorowania na raka piersi (wskaźnik struktury – 22,8 %). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł w 2009 roku 50,4/100 000. W 2009 roku zarejestrowano 5242 zgony z powodu raka piersi (wskaźnik struktury – 12,8 %). Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w 2009 roku 14,1/100 000.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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.

Wskazania do stosowania:

- leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie we wczesnym stadium zaawansowania raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych,

- przedłużone leczenie uzupełniające hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez pięć lat,
- leczenie pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym hormonozależnym rakiem piersi,
- leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie naturalnej lub wywołanej sztucznie, leczonych wcześniej antyestrogenami, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby.

Obecnie letrozol finansowany jest ze środków publicznych we wskazaniu: nowotwory złośliwe; rak piersi w II rzucie hormonoterapii i znajduje się we wspólnej grupie limitowej z anastrozolem i eksemestanem: [REDAKTOWANE]

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zarówno na podstawie rekomendacji klinicznych, jak i opinii ekspertów można stwierdzić, iż w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi, oprócz letrozolu, stosuje się inny inhibitor aromatazy: anastrozol, a także tamoksyfen, należący do grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM).

Anastrozol finansowany jest w ramach grupy limitowej 132.0, „Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy”, we wskazaniach: nowotwory złośliwe; rak piersi w II rzucie hormonoterapii, oraz wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii. Tamoksyfen finansowany jest we wskazaniu nowotwory złośliwe, w ramach grupy limitowej 130.0 „Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny – tamoksyfen”. Obydwa leki wydawane są bezpłatnie.

### **Skuteczność kliniczna**

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono dwa pierwotne badania z randomizacją: w pierwszym (BIG 1-98) letrozol porównywano z tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania. W drugim badaniu (NCIC CTG MA .17) letrozol porównywano z placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym wśród kobiet, które wcześniej, przez 5 lat, otrzymywały standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem.

Nie odnaleziono opublikowanych wyników badań, bezpośrednio porównujących letrozol z anastrozolem, a wobec różnic metodologicznych pomiędzy próbami klinicznymi, w których testowano letrozol i anastrozol, ostatecznie odstąpiono również od wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator (tamoksyfen).

#### Letrozol vs tamoksyfen

Przy ocenie przeżycia całkowitego, w analizie ITT nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą letrozolu a tamoksyfenu, dla żadnego z analizowanych okresów obserwacji (mediana: 25,8, 51, 76 oraz 104,4 miesiąca). Dla okresu obserwacji wynoszącego 8,7 lat (104,4 miesiąca) prawdopodobieństwo braku przeżycia było o 13% mniejsze w grupie z letrozolem w porównaniu do grupy tamoksyfenu, niemniej wynik znajdował się na granicy istotności statystycznej: HR=0,87 (95% CI: 0,77; 1,00).

W grupie z letrozolem prawdopodobieństwo braku przeżycia wolnego od progresji choroby (DFS) było istotnie mniejsze w porównaniu z grupą tamoksyfenu, we wszystkich analizowanych okresach obserwacji. Po 8,7 latach obserwacji hazard względny wyniósł 0,86 (95% CI: 0,78; 0,96). Różnice na korzyść letrozolu odnotowano także przy ocenie braku przeżycia wolnego od choroby systemowej. Niemniej różnica była istotna statystycznie jedynie w okresie obserwacji wynoszącym 25,8 miesiąca: RR=0,83 (95% CI: 0,72; 0,97), natomiast w 51-miesięcznym okresie obserwacji, nie przekroczyła progu istotności statystycznej.

Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (TTR) był znamienne dłuższy w grupie letrozolu w porównaniu z tamoksyfenem. Hazard względny, przy medianie obserwacji wynoszącej 8,7 lat, był równy 0,86 (95% CI: 0,76; 0,98). Oznacza to, że w grupie letrozolu prawdopodobieństwo braku

przeżycia wolnego od nawrotu choroby stanowiło 86% tego prawdopodobieństwa w grupie z tamoksyfenem. Wynik był istotny statystycznie. Przy ocenie braku przeżycia wolnego od odległego nawrotu choroby (TTDR), dla okresu obserwacji wynoszącego 8,7 lat hazard względny wyniósł 0,86 (95% CI: 0,74; 1,00), zatem prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było o 14% mniejsze w grupie letrozolu w porównaniu z tamoksyfenem, a wynik był na granicy istotności statystycznej. Istotne statystycznie różnice odnotowano natomiast dla okresów obserwacji, dla których mediana wyniosła 25,8 miesięcy, 51 miesięcy oraz 74 miesiące.

W grupie z letrozolem ryzyko wystąpienia miejscowego nawrotu raka piersi było mniejsze w porównaniu z grupą tamoksyfenu. Wynik był znamieny statystycznie jedynie w krótszych okresach obserwacji: 25,8 miesięcy: RR=0,57 (95% CI: 0,34; 0,96); NNT=251 (95% CI: 127; 3530) oraz 51 miesięcy: RR=0,50 (95% CI: 0,29; 0,86); NNT=74 (95% CI: 43; 247). Dla okresu 74-miesięcznej obserwacji wynik nie przekroczył progu istotności statystycznej. Ryzyko wystąpienia regionalnego nawrotu choroby w obrębie piersi było natomiast nieco większe w grupie z letrozolem w porównaniu z tamoksyfenem, jednak wyniki nie były istotne statystycznie dla żadnego z analizowanych okresów obserwacji. Przy ocenie odległego nawrotu choroby istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano jedynie w krótkim okresie obserwacji (mediana 25,8 miesięcy): RR=0,76 (95% CI: 0,63; 0,92), NNT=130 (95% CI: 71; 550).

Częstość występowania zarówno raka drugiej piersi, jak i nowotworów innych niż rak piersi była mniejsza w grupie z letrozolem w porównaniu z tamoksyfenem, niemniej nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami dla żadnego z analizowanych okresów obserwacji. Różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi nie były także statystycznie istotne przy ocenie częstości występowania zgonów.

#### Letrozol vs placebo

W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 2,5 roku, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie przeżycia całkowitego, jak również przeżycia wolnego od raka drugiej piersi. W grupie letrozolu prawdopodobieństwo wystąpienia braku przeżycia wolnego od choroby było znamienne mniejsze i stanowiło 58% tego prawdopodobieństwa w grupie placebo: HR=0,58 (95% CI: 0,45; 0,76). Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano także przy ocenie braku przeżycia wolnego od odległych nawrotów choroby. Hazard względny wyniósł 0,60 (95% CI: 0,43; 0,84), zatem prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było o 40% mniejsze w grupie letrozolu w porównaniu z placebo.

W grupie letrozolu ryzyko wystąpienia nawrotu choroby było statystycznie istotnie mniejsze w porównaniu z placebo. Ryzyko względne wyniosło 0,59 (95% CI: 0,45; 0,78). Pomiedzy grupami odnotowano znamienne różnice, na korzyść letrozolu zarówno pod kątem częstości występowania miejscowego, jak i odległego nawrotu choroby. Ryzyko względne wyniosło odpowiednio 0,41 (95% CI: 0,19; 0,87) i 0,64 (95% CI: 0,45; 0,89). W 2,5-letnim okresie obserwacji nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie częstości występowania nowego raka drugiej piersi oraz zgonu z powodu raka piersi, innego nowotworu lub z innych przyczyn.

Częstość występowania poprawy jakości życia ocenianej kwestionariuszem SF-36, w 36-miesięcznym okresie obserwacji, była zbliżona w ocenianych grupach terapeutycznych. Wyjątek stanowiła ogólna ocena stanu zdrowia, przy ocenie której uzyskano znamienne statystycznie różnice na niekorzyść letrozolu. Prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy ogólnej oceny stanu zdrowia w grupie letrozolu stanowiło 91% tego prawdopodobieństwa w grupie placebo: RB=0,91 (95% CI: 0,84; 0,99). Na niekorzyść letrozolu przemawia także znamienne większe w porównaniu z placebo prawdopodobieństwo wystąpienia pogorszenia ogólnej oceny stanu psychicznego: RR=1,12 (95% CI: 1,01; 1,23), pogorszenia jakości życia w sferze aktywności fizycznej: RR= 1,12 (95% CI: 1,04; 1,21), bólu fizycznego: RR= 1,10 (95% CI: 1,02; 1,18), ograniczeń funkcjonowania związanych ze stanem psychicznym: RR=1,13 (95% CI: 1,01; 1,26) oraz pogorszenia ogólnej oceny stanu zdrowia: RR=1,10 (95% CI: 1,02; 1,19). Pogorszenie jakości życia w pozostałych domenach również występowało częściej wśród pacjentów leczonych letrozolem, w porównaniu z placebo, niemniej różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Jakość życia oceniano również przy użyciu kwestionariusza MENQOL. W grupie letrozolu odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa jakości życia w zakresie aktywności nerwowo-mięśniowej był mniejszy w porównaniu z placebo. Względna korzyść wyniosła 0,83 (95% CI: 0,77; 0,90). Odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie w ocenie tego parametru był natomiast w grupie letrozolu większy niż w grupie placebo: RR=1,31 (95% CI: 1,16; 1,49). Wyniki były istotne statystycznie. Znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano także przy ocenie pogorszenia jakości życia w domenie aktywności fizycznej. Ryzyko względne wyniosło 1,12 (95% CI: 1,02; 1,22), na niekorzyść letrozolu.

### **Skuteczność praktyczna**

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Spośród ocenianych zdarzeń niepożądanych w badaniu, w którym letrozol porównywano z tamoksyfenem, w 74-miesięcznym okresie obserwacji (BIG 1-98), istotnie rzadziej w grupie z letrozolem w porównaniu z tamoksyfenem występowały: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zdarzenia stopnia 3-5 (RR=0,61 (95% CI: 0,45; 0,82) oraz RR=0,58 (95% CI: 0,38; 0,90)), krwawienia z pochwy (RR= 0,47 (95% CI:0,37; 0,59)), konieczność wykonania biopsji endometrium (RR=0,22 (95% CI:0,17; 0,29)), uderzenia gorąca (RR=0,89 (95% CI: 0,82; 0,96) oraz nocne poty (RR=0,85 (95% CI: 0,74; 0,96)). Istotnie częściej w grupie letrozolu odnotowywano natomiast zdarzenia sercowe stopnia 3-5. (RR= 1,82 (95% CI: 1,30; 2,55)), w tym chorobę niedokrwinną serca stopnia 3-5. (RR= 1,92 (95% CI: 1,19; 3,09)), złamania kości (RR=1,48 (95% CI: 1,22; 1,79)), w tym złamania kości stopnia 3-5. (RR=1,95 (95% CI: 1,36; 2,80)), osteoporozę (RR=2,30 (95% CI: 1,68; 3,14)), bóle stawów (RR=1,36 (95% CI: 1,21; 1,52)) oraz hiperholesterolemię (RR=2,04 (95% CI: 1,89; 2,20)).

W badaniu porównującym letrozol z placebo, w 2,5-rocznym okresie obserwacji, wśród zdarzeń niepożądanych, które występowały rzadziej w grupie letrozolu, istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami odnotowano jedynie przy ocenie częstości występowania krwawień z pochwy (RR=0,74 (95% CI: 0,60; 0,91)). Istotne statystycznie różnice pomiędzy letrozolem a placebo, na niekorzyść letrozolu, uzyskano przy ocenie częstości rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (RR=1,36 (95% CI: 1,05; 1,76)), anoreksji (RR=1,29 (95% CI: 1,02; 1,65)), bólów stawów (RR=1,23 (95% CI: 1,11; 1,36)), bólów mięśni (RR=1,23 (95% CI: 1,07; 1,41)), łysienia (RR=1,42 (95% CI: 1,09; 1,85)) oraz osteoporozy (RR=1,35 (95% CI: 1,11; 1,65)).

Z informacji przedstawionej w charakterystyce produktu leczniczego wynika, że zdarzenia niepożądane występujące bardzo często obejmują zwiększone pocenie się, bóle stawów, uderzenia gorąca zmęczenie i osłabienie. Zdarzenie niepożądane występujące często to dodatkowo zaburzenia łaknienia, depresja, bóle i zawroty głowy, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, zaburzenia skórne, bóle mięśniowe.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie mechanizmów podziału ryzyka.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne współfinansowania ze środków publicznych stosowania preparatu Etruzil w leczeniu uzupełniającym i przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie, w warunkach polskich.



[REDAKTOWANE]

W ramach analizy porównywano cztery schematy leczenia:

[REDAKTOWANE]

W ramach wariantu analizy wrażliwości rozpatrywano porównanie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analizę ekonomiczną Wnioskodawcy wykonano z perspektywy rozszerzonej płatnika za świadczenia medyczne (płatnik publiczny – Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) oraz perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych (płatnik publiczny).

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ skrócenia horyzontu czasowego analizy do 5 lat; w przypadku analizy minimalizacji kosztów stosowania letrozolu i stosowania anastrozolu w analizowanym wskazaniu, horyzont czasowy został ustalony na poziomie od 1 roku do 5 lat).

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztów istotne z perspektywy płatnika publicznego: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] (ang. *over the counter drugs*, leki wydawane z apteki bez recepty) [REDAKTOWANE]

#### Analiza kosztów-efektywności

Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w wyniku zastosowania letrozolu [REDAKTOWANE]

#### Analiza kosztów-użyteczności

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, iż [REDAKTOWANE]

### Cena progowa

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł, ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Etruzil®, z perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent) wynoszą odpowiednio:

[REDAKCE]

Na podstawie przedstawionej analizy wrażliwości należy stwierdzić, że:

- porównanie letrozolu z [REDAKCE] w leczeniu uzupełniającym – jest porównaniem obciążonym największą niepewnością. Parametrami w największym stopniu wpływającymi na wynik są horyzont czasowy analizy, początkowy wiek pacjentki oraz wartości ilorazu ryzyka dla parametrów skuteczności klinicznej (dla górnego zakresu przedziału ufności parametrów skuteczności klinicznej terapia tamoksyfenem staje się terapią dominującą).
- porównanie letrozolu z [REDAKCE] w leczeniu uzupełniającym – dla wszystkich rozpatrywanych wariantów/scenariuszy stosowanie letrozolu wiąże się inkrementalnymi oszczędnościami. Jest to spowodowane niższym kosztem nabycia letrozolu od anastrozolu (efekty zdrowotne są identyczne w związku z przyjęciem założenia o identycznej skuteczności obu leków).
- porównanie letrozolu z [REDAKCE] w przedłużonym leczeniu uzupełniającym – dla wszystkich rozpatrywanych wariantów/scenariuszy stosowanie letrozolu jest kosztowo efektywne (przy założeniu progu opłacalności w wysokości 99 543 zł/QALY).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania preparatu Etruzil w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie w warunkach polskich, w horyzoncie czasowym od września 2012 roku do końca 2014 roku.

[REDAKCE]

W analizie uwzględniono trzy warianty oszacowania populacji, przy czym każdy z nich cechuje się istotnymi ograniczeniami:

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

W wariancie [REDAKCE]

[REDAKCE]

Dodatkowe wydatki z perspektywy świadczeniobiorcy:

W ramach analizy wrażliwości rozważano następujące scenariusze:

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono łącznie osiem pozytywnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania inhibitorów aromatazy (letrozolu lub anastrozolu) w leczeniu uzupełniającym hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium u kobiet po menopauzie: PUO 2011, ESMO 2011, NCI 2011, NCCN 2011, ASCO 2010, KCE 2010, SEOM 2010, NICE 2009. Jedynie w zaleceniach polskich (PUO 2011) przedstawiono ograniczenia stosowania tych leków, zgodnie z którymi wskazaniem do zastosowania inhibitorów aromatazy w uzupełniającej hormonoterapii są przeciwwskazania do leczenia



tamoksyfenem lub wystąpienie niepożądanych działań w trakcie stosowania tego leku (np. powikłania zatorowo-zakrzepowe, rak błony śluzowej macicy, przerost błony śluzowej macicy, uderzenia gorąca, zaćma).

We wszystkich odnalezionych rekomendacjach dotyczących finansowania (HAS 2010, CED 2008, PBAC 2007, SMC 2006) zaleca się refundację letrozolu w leczeniu uzupełniającym hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 9 maja 2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12525-159/KKU/12), uzupełnionego pismem z dnia 16 lipca 2012 roku (znak pisma: MZ-PLR-460-15895-4/KWA/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: etruzil 2,5 mg x 30 tabl., EAN 5909990710201 we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 46/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Etruzil (letrozol) (dawki i opakowania wymienione poniżej) we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Etruzil (letrozol) (dawki i opakowania wymienione poniżej) we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii.
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-11/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Etruzil (letrozol) we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.