



Rekomendacja nr 145/2013

z dnia 21 października 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”.

Dostępne badania wskazują, że anastrozol jest dobrze tolerowany i skuteczny w omawianym wskazaniu.

W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej, finansowanie anastrozolu w podanym wskazaniu jest uzasadnione. Potwierdzają to również rekomendacje zagranicznych organizacji.

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 08.08.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem (kod ICD – 10: C.50).

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.



Problem zdrowotny

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w ostatnich latach w Polsce na raka piersi zachorowało około 14 500 kobiet. W latach 1999–2008 standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 8,3/100 000. Rak piersi jest w Polsce przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe. Od początku lat 60-tych, XX wieku obserwuje się rosnącą umieralność na ten nowotwór w Polsce.

Etiologia znacznej większości przypadków raka piersi jest nieznana. Do najważniejszych czynników ryzyka zaliczamy: starszy wiek, pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu, długotrwała hormonalna terapia zastępcza (HTZ), ekspozycja na promieniowanie jonizujące, występowanie w rodzinie przypadków raka piersi, nosicielstwo mutacji niektórych genów.

Zastosowanie w leczeniu chorych na raka piersi we wszystkich fazach tej choroby znajdują inhibitory aromatazy.

Hormonoterapia może być stosowana we wszystkich stopniach zaawansowania nowotworu, zarówno w leczeniu uzupełniającym, w leczeniu przedoperacyjnym (neoadiuwantowym) i w leczeniu choroby uogólnionej. Hormonoterapia u chorych na raka piersi ma na celu zmniejszenie biologicznego oddziaływania estrogenów na komórki raka. Efekt ten można uzyskać albo przez zmniejszenie wytwarzania estrogenów lub przez ograniczenie ich działania na hormonozależne komórki raka.

Populacja kobiet z zaawansowanym rakiem piersi oraz z przeciwwskazaniami do stosowania tamoksyfenu ze względu na brak dokładnych danych została oszacowana przez eksperta na około 800 osób.

Opis wnioskowanego świadczenia

Anastrozol jest selektywnym niesteroidowym inhibitorem stosowanym w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. W wielu przypadkach rozwijające się nowotwory posiadają receptory estrogenowe które mogą być pobudzone przez estrogen. U kobiet po menopauzie, głównymi miejscami syntezy estrogenów są: tkanka tłuszczowa i wątroba. Przy udziale aromatazy (enzym z grupy cytochromu P450), następuje konwersja androstedionu do estronu, który to jest prekursorem estradiolu. Inhibitory aromatazy hamują tę konwersję w wyniku czego zostaje znacznie obniżony poziom estrogenów w surowicy. Działanie anastrozolu jest wybiórcze, odwracalne i bardzo silne. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi poprawę wywołuje zmniejszenie stężenia estradiolu we krwi. W testach laboratoryjnych 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.

Anastrozol podawany w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu zarówno bez, jak i po stymulacji wydzielania przez ACTH. Dlatego w czasie leczenia anastrozolem nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów.

Alternatywna technologia medyczna

Alternatywną interwencją w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi przy przeciwwskazaniach do tamoksyfenu są inne inhibitory aromatazy (eksemestan, letrozol).

Skuteczność kliniczna

Odnaleziono dwa przeglądy systematyczne (Gibson 2009, Rienesma 2010) oraz jedno randomizowane badanie z grupą kontrolną (Llombart-Cassac 2012).

Wyniki przeglądu Gibson 2009 wskazują, że anastrozol zmniejsza ryzyko PFS (*progression-free-survival* – czas wolny od progresji choroby po zakończonym leczeniu) o 18% w porównaniu do tamoksyfenu. Efekty stosowania inhibitorów aromatazy w I linii leczenia były istotnie statystycznie

lepsze od tamoksyfenu w przypadku odsetka pacjentów z korzyścią kliniczną leczenia (OR: 0,69; 95% CI: 0,51-0,92), oraz z obiektywną odpowiedzią (OR: 0,77; 95% CI: 0,59-1,00). Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy inhibitorami aromatazy, a tamoksyfenem w przypadku przeżycia całkowitego. Stosowanie letrozolu wiązało się z istotną statystycznie korzyścią kliniczną w porównaniu do pozostałych inhibitorów aromatazy (OR: 0,77; 95%CI: 0,62-0,95). Biorąc pod uwagę odsetek kobiet u których zaobserwowano obiektywną odpowiedź, w porównaniu do pozostałych inhibitorów aromatazy zastosowanie letrozolu wiązało się z istotną statystycznie korzyścią (OR: 0,62; 95% CI: 0,50-0,78), natomiast anastrozol okazał się gorszy (OR: 1,59; 95% CI: 1,07-2,37).

W jednym z badań (Nabholtz 2000) włączonych do przeglądu systematycznego Riemsma 2010 anastrozol okazał się znacząco lepszy od tamoksifenu w odniesieniu do czasu do progresji (HR: 1,42, 95% CI: 1,15-b.d.). Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio inhibitory aromatazy, zastosowano porównanie pośrednie, które wykazało że letrozol oraz eksemestan były lepsze w odniesieniu do ORR (ang. *objective response rate* - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie) od anastrozolu. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wartościach pierwszorzędowych punktów końcowych (OS i PFS) pomiędzy poszczególnymi inhibitorami aromatazy.

W badaniu Llombart-Cussac 2012 wykazano różnicę na korzyść anastrozolu odnośnie przeżycia całkowitego w porównaniu do eksemestanu, jednakże różnica ta nie jest istotna statystycznie. Wartości ORR, CBR (*cost benefit ratio* – współczynnik korzyści klinicznej), TTP (*time to progression* – czas do progresji) były niższe w przypadku grupy leczonej eksemestanem, jednakże różnice nie były istotne statystycznie (HR: 1,13, 95% CI: 0,75-1,72; p=0,558).

Dodatkowo, ekspert kliniczny wskazuje, iż inhibitory aromatazy znajdują zastosowanie w leczeniu chorych na raka piersi we wszystkich fazach tej choroby. W porównaniu do tamoksyfenu wykazują się większą skutecznością. Ich zaletą jest brak krzyżowej oporności z tamoksyfenem. Dzięki klinicznej aktywności i dobrej tolerancji mogą być podawane bezpiecznie przez wiele lat. Umożliwiło to ich szerokie zastosowanie w leczeniu uzupełniającym.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Bezpieczeństwo stosowania

Przegląd Gibson 2009 wykazał że inhibitory aromatazy częściej wywołują biegunkę oraz wymioty w porównaniu do tamoksyfenu, rzadziej natomiast są powodem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W pozostałych przypadkach nie wykazano istotnie statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych.

Przegląd Riemsma 2010 nie wykazał znaczących różnic pomiędzy bezpieczeństwem w stosowaniu inhibitorów aromatazy oraz tamoksyfenu. Jedynie stosowanie tamoksyfenu wiązało się ze z większą ilością poważniejszych działań niepożądanych w porównaniu do eksemestanu, a eksemestan w porównaniu do tamoksyfenu znacznie częściej wywoływał osłabienie.

W badaniu Llombart-Cussac 2012 eksemestan i anastrozol były dobrze tolerowane. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 35% pacjentek i występowały równie często w obu grupach.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych (National Comprehensive Cancer Network 2013; American Society of Clinical Oncology 2010, European Society for Medical Oncology 2012, Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie 2013, UK Guidance Document Coleman 2011, Sask. Cancer Agency Breast Cancer Guidelines 2012, 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer Cardoso 2012) oraz 2 refundacyjne (The National Collaborating Centre for Cancer 2009, Haute Autorité de santé 2005) odnoszące się do leczenia zaawansowanego raka piersi. W odnalezionych wytycznych

wskazane jest stosowanie inhibitorów aromatazy w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów hormonów u kobiet po menopauzie. W przypadku kobiet w wieku przedmenopauzalnym część wytycznych zaleca zastosowanie inhibitorów aromatazy do ablacji jajników, część natomiast zaleca zastosowanie tamoksyfenu.

Użytym komparatorem jest tamoksyfen, w znalezionych rekomendacjach znajduje się przewaga opinii przedkładających leczenie inhibitorami aromatazy nad stosowanie tamoksyfenu ze względu na lepsze wyniki w przypadku czasu wolnego od progresji. Do inhibitorów aromatazy zaliczono anastrozol, letrozol, eksemestan, przy czym preferowane są inhibitory niesteroidowe (anastrozol, letrozol).

Produkt anastrozol jest objęty refundacją 100% w przypadku hormonoterapii : I linii leczenia wczesnego raka piersi, II linia leczenia zaawansowanego raka piersi.

Otrzymane dane NFZ wskazują że w latach 2012 i w I kwartale 2013 nie finansowano żadnego leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej.

Wg opinii eksperta klinicznego u chorych na zaawansowanego raka piersi po menopauzie z ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych i obecnością przeciwwskazań do stosowania tamoksyfenu koszt stosowania poszczególnych inhibitorów aromatazy jest porównywalny.

Opinie ekspertów klinicznych wskazują na zasadność finansowania przedmiotowego świadczenia ze środków publicznych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.08.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma:: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”, na podstawie art. 31 e ust. 1 art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 221/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50.”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr nr 221/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50.”
2. Raport Nr: AOTM-BP-431-5(3)/2013. Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem (kod ICD – 10: C.50).