



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 103/2011 z dnia 5 grudnia 2011 r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania leku
„Glandex®(exemestanum) we wskazaniu: rak piersi w II rzucie
hormonoterapii”, jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leku „Glandex® (exemestanum) we wskazaniu: rak piersi w II rzucie hormonoterapii”, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących eksemestan z innymi inhibitorami aromatazy (██████████); wnioskodawca nie przedstawił też formalnego porównania pośredniego z tymi komparatorami. Na podstawie analizy jakościowej wyników badań, porównujących eksemestan z innymi lekami (██████████) oraz badań porównujących ██████████ z tymi lekami, uznano, że wniosek o podobnej skuteczności klinicznej inhibitorów aromatazy jest akceptowalny. Anastrozol i letrozol są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach wykazów leków refundowanych. Rada Konsultacyjna wyraża opinię, że wszystkie inhibitory aromatazy powinny znaleźć się w tej samej grupie limitowej, z uwagi na porównywalną skuteczność.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Glandex® (exemestanum). Rak piersi w II rzucie hormonoterapii” nr AOTM-OT-433-9.²

Substancja czynna – eksemestan – była poddana ocenie w AOTM w 2008 r. Rada Konsultacyjna w dniu 05.05.2008 r. wydała uchwałę 20/06/2008 w sprawie finansowania eksemestanu (Aromasin®) w leczeniu zaawansowanego raka piersi.³ Rada Konsultacyjna rekomendowała wówczas finansowanie ze środków publicznych eksemestanu (Aromasin®) w grupie inhibitorów aromatazy (██████████), objętej wspólnym limitem ceny, z limitem ustalonym na odpowiedniku najtańszym w tej grupie.

Problem zdrowotny

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2009 r. stwierdzono w Polsce 15 752 nowych zachorowań na raka piersi wśród kobiet. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł w 2009 r. 50,4/100000. Rak piersi jest w Polsce także przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe u kobiet. Od początku lat 60. obserwowany jest rosnący trend umieralności na ten nowotwór. W 2009 r. zarejestrowano 5 242 zgony z powodu raka piersi. Etiologia większości przypadków raka piersi nie jest możliwa do ustalenia. Czynniki ryzyka raka piersi są: płeć żeńska, wiek, rodzinne występowanie raka piersi, pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, pierwszy poród zakończony urodzeniem żywego dziecka w starszym wieku, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego (stosowanego w celach leczniczych), łagodne choroby proliferacyjne piersi oraz nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2.⁴



Obecna standardowa terapia

W Polsce w leczeniu chorych na zaawansowanego i hormonozależnego raka piersi po menopauzie, z progresją choroby w czasie lub po zakończeniu stosowania antyestrogenów, wykorzystywane są leki z grupy niesteroidowych inhibitorów aromatazy (anastrozol lub letrozol). Stosowanie eksemestanu może u części chorych zastąpić w wymienionym wskazaniu niesteroidowe inhibitory aromatazy.² Ponadto, jako stosowaną metodę hormonoterapii wymienia się tamoksyfen, antagonistę receptorów estrogenowych, znajdujących się w błonach komórek nowotworowych piersi. Do leczenia tamoksyfenem kwalifikują się wszystkie chore z ekspresją receptorów estrogenowych lub progesteronowych, niezależnie od wieku i stanu menopauzalnego, z wyjątkiem chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, zaliczonych do kategorii niskiego ryzyka nawrotu.⁵ W leczeniu paliatywnym hormonozależnego raka piersi można także stosować megestrol, substancję o działaniu gestagennym i antygonadotropowym, bez działania androgennego i estrogennego.²

Odnaleziono zarówno polskie, jak i zagraniczne rekomendacje dotyczące stosowania eksemestanu. Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (2009 r.)⁵ rekomendują leczenie uzupełniające - hormonoterapię inhibitorami aromatazy niesteroidowymi i steroidowym, które może być stosowane wyłącznie po menopauzie u chorych z przeciwwskazaniami do tamoksyfenu lub z toksycznością w trakcie leczenia tamoksyfenem (np. powikłania zatorowo-zakrzepowe, rak błony śluzowej macicy, przerost błony śluzowej macicy, uderzenia gorąca, zaćma). Stosowanie inhibitorów aromatazy w innych sytuacjach (np. zamiast tamoksyfenu od początku leczenia albo po 2- lub 5-letnim okresie stosowania tamoksyfenu), nawet pozostające w zgodzie z zapisami rejestracyjnymi dla poszczególnych leków, powinno się rozważać indywidualnie, po dokładnym przedstawieniu chorym potencjalnych korzyści i możliwych działań niepożądanych związanych z długotrwałym stosowaniem inhibitorów aromatazy. Według wytycznych ze Szkocji (SIGN, 2005 r.)⁶, Wielkiej Brytanii (NICE, 2009 r.)^{7,8}, USA (ASCO, 2010 r.)⁹, Belgii (KCE, 2010 r.)¹⁰, Szwajcarii (ESMO, 2011 r.)¹¹ oraz Francji (Prescrire, 2011 r.)¹² eksemestan jest jedną z opcji leczenia hormonalnego raka piersi kobiet po menopauzie od początku terapii lub części jej – jako przedłużenie terapii po stosowaniu tamoksyfenu.

Produkty oparte na substancji czynnej eksemestan nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce. Refundowanymi inhibitorami aromatazy, na mocy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 r. w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością, są anastrozol i letrozol.¹

Opis świadczenia

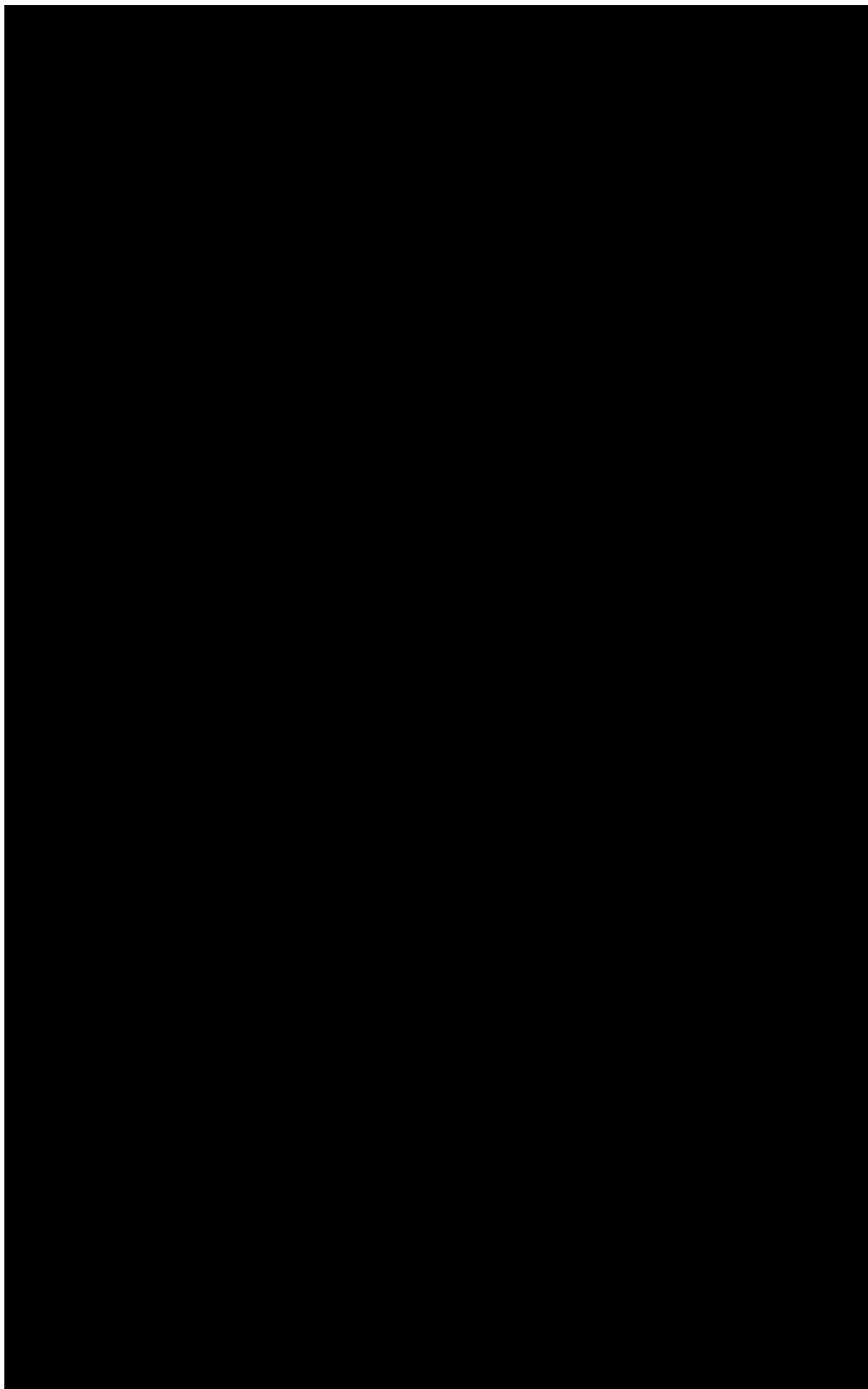
Glandex (kod ATC L02BG06; grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i podobne substancje, inhibitor enzymatyczny) zawiera substancję czynną eksemestan, którego działanie wynika z nieodwracalnej inhibicji aromatazy, odpowiedzialnej za przekształcanie androgenów w estrogeny. Poprzez obniżenie dostępności estrogenów hamuje się rozwój guzów nowotworowych stymulowanych hormonalnie, tj. guzów z obecnością receptorów estrogenowych.

Glandex został dopuszczony do obrotu 06.09.2010 r. we wskazaniach do uzupełniającego leczenia raka piersi u kobiet po menopauzie, w przypadku inwazyjnego wczesnego raka piersi, w którego komórkach wykryto obecność receptorów estrogenowych, po 2-3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem oraz do leczenia przypadków zaawansowanego raka piersi u kobiet w okresie naturalnego lub wywołanego leczeniem stanu po menopauzie, u których choroba uległa postępowi mimo podawania antyestrogenów.¹³

W przypadkach wczesnych stadiów raka piersi eksemestan należy podawać tak, by łączny czas leczenia uzupełniającego wyniósł 5 lat, jako uzupełnienie kombinowanego sekwencyjnego leczenia hormonalnego (tamoksyfenem), bądź zakończyć leczenie wcześniej, jeżeli dojdzie do nawrotu guza. W przypadkach zaawansowanego raka piersi podawanie eksemestanu należy kontynuować do czasu stwierdzenia wyraźnej progresji guza.¹³

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę,



[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

Bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie dwóch RCT włączonych do przeglądu oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W analizie bezpieczeństwa, dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny, przeprowadzono

[Redacted]

W Charakterystyce Produktu Leczniczego¹³ wskazano bardzo często ($\geq 10\%$): bóle stawów i bóle mięśniowo-szkieletowe, uderzenia gorąca, bezsenność, bóle głowy, nudności, zwiększoną potliwość, uczucie zmęczenia; często ($\geq 1\%$ do $< 10\%$): jadłowstręt, depresję, zawroty głowy, zespół cieśni kanału

nadgarstka, bóle brzucha, wymioty zaparcia, dyspepsję, biegunkę, wysypkę, łysienie, osteoporozę, złamania, ból, obrzęki obwodowe; niezbyt często ($\geq 0,1\%$ do $<1\%$): senność i osłabienie.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Celem analizy była ocena kosztu stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Eksemestan jest refundowany w siedmiu krajach europejskich. Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje, dotyczące finansowania eksemestanu ze środków publicznych – z Nowej Zelandii (PTAC, 2004 r.)²⁶ w leczeniu zaawansowanego raka piersi, opornego na leczenie tamoksyfenem, Szkocji (SMC, 2005 r.)²⁸ w leczeniu uzupełniającym u kobiet po menopauzie, z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi i obecnością receptorów estrogenowych, po 2-3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem, oraz z Francji (HAS, 2006 r.)²⁹ w leczeniu zgodnym z zarejestrowanym wskazaniem.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński
Wiceprzewodniczący Rady Konsultacyjnej

Piśmiennictwo

1. Rozporządzenie Ministra z dnia 22 grudnia 2010 r. w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością
2. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Glandex® (exemestanum). Rak piersi w II rzucie hormonoterapii” nr AOTM-OT-433-9. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, grudzień 2011
3. Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 20/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r. w sprawie finansowania eksemestanu (Aromasin®) w leczeniu zaawansowanego raka piersi. (dostęp 06.12.2011)
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_20_06_2008_eksemestan_Aromasin.pdf
4. Krzakowski M. Rak piersi. (dostęp 06.12.2011) amazonki.net/pobierz/plik/67
5. Krzakowski M et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2009 r. Wytyczne Polskiej Unii Onkologii, 2009
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of breast cancer in women. A national clinical guideline, 2005
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Early and locally advanced breast cancer. Diagnosis and treatment, 2009
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Advanced breast cancer. Diagnosis and treatment, 2009
9. Burstein HJ, Prestrud AA. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology, 2010
10. Cardoso F, Stordeur S. Scientific support of the College of Oncology: update of the national guidelines on breast cancer. Belgian Health Care Knowledge Centre, 2010
11. Aebi S, Davidson T et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2011; 22 (suppl. 6): vi12–vi24
12. Prescrire. Téléchargé sur prescrire.org le 25/11/2011
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glandex®
14. [Redacted]
15. [Redacted]
16. [Redacted]

17. [REDACTED]
18. [REDACTED]
19. [REDACTED]
20. [REDACTED]
21. [REDACTED]
22. [REDACTED]
23. [REDACTED]
24. [REDACTED]
25. [REDACTED]
26. [REDACTED]
27. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Exemestane (Aromasin) for second-line treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. 2004
28. Scottish Medicines Consortium. New indication for the adjuvant treatment of postmenopausal women with oestrogen receptor positive invasive early breast cancer, following 2 – 3 years of initial adjuvant tamoxifen therapy. 2005
29. Haute Autorite de Sante. Exemestane. Commission de la Transparence, 2006