



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
www.aotmit.gov.pl

**Orserdu (elacestrant)**  
**we wskazaniu:**  
**w monoterapii kobiet po menopauzie i mężczyzn**  
**z ER-dodatnim (ang. *estrogen receptor (ER) positive*),**  
**HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym**  
**lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją**  
**w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby**  
**po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w tym**  
**leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK4/6.**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: WS.425.15.2023

Data ukończenia: 21.02.2024 r.

---

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>1</b>
<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	<b>4</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>6</b>
1.1 Przedmiot analizy .....	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	6
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	6
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	9
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	9
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>11</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	11
2.2.1. Przeciwwskazania.....	11
2.2.2. Diagnostyka .....	12
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	12
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>14</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	14
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	14
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	16
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	16
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	19
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	19
3.5 Horizon scanning.....	20
3.6 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	21
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna .....	21
3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	22
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>24</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	24
4.1.1. Opis metodyki .....	24
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	25
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	25
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>26</b>
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	26
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	26
5.3 Opis badań .....	27

5.4	Kryteria populacji docelowej.....	29
5.5	Ocena jakości badań.....	35
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	35
5.5.2.	Opis komparatora .....	35
5.5.3.	Opis punktów końcowych .....	35
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania .....	36
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	36
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....	36
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	36
<b>6</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>37</b>
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	37
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	44
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	48
<b>7</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>51</b>
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	51
7.2.1.	Założenia .....	51
7.2.2.	Dane wejściowe .....	51
7.2.3.	Wyniki .....	52
7.3.	Model farmakoekonomiczny .....	53
7.3.1.	Założenia .....	53
7.3.2.	Dane wejściowe .....	55
7.3.3.	Wyniki .....	55
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	57
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	58
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	59
<b>8.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....</b>	<b>60</b>
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	60
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ).....	60
8.3.	Niepewność dodatkowych danych .....	60
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego .....	60
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	60
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	60
<b>9.</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>61</b>
9.1.	Populacja docelowa .....	61
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	61
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	61
<b>10.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>62</b>
<b>11.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>66</b>
11.1.	Fragmenty EPAR .....	66

---

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	68
11.3. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych .....	72
11.4. Strategie wyszukiwania publikacji .....	76
11.5. Diagram selekcji publikacji .....	77
11.6. Strategia wyszukiwania HTA.....	77
11.7. Diagram selekcji HTA.....	78

## WYKAZ SKRÓTÓW

<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AI</b>	inhibitor aromatazy (ang. <i>aromatase inhibitor</i> )
<b>AIC</b>	kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>BC</b>	rak piersi (ang. <i>breast cancer</i> )
<b>BRCA1</b>	gen raka piersi 1 (ang. <i>breast cancer gene 1</i> )
<b>BRCA2</b>	gen raka piersi 2 (ang. <i>breast cancer gene 2</i> )
<b>CBE</b>	(ang. <i>Clinical-Benefit-Evaluable</i> )
<b>CBR</b>	wskaźnik korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit rate</i> )
<b>CDK4/6</b>	zależna od cyklin kinaza 4 i 6 (ang. <i>cyclin-dependent kinase 4 and 6</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> )
<b>CTCAE</b>	(ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>DoR</b>	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i> )
<b>ECOG</b>	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EORTC QLQ C30</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core30 item
<b>EPAR</b>	(ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>EQ VAS</b>	(ang. <i>EuroQol visual analogue scale</i> )
<b>EQ-5D-5L</b>	kwestionariusz EuroQol-5 Dimensions-5 Levels
<b>ER1/ER<math>\alpha</math></b>	receptor estrogenowy alfa (ang. <i>estrogen receptor-alpha</i> )
<b>ER2/ER<math>\beta</math></b>	receptor estrogenowy beta (ang. <i>estrogen receptor-beta</i> )
<b>ER-dodatni/ER+</b>	receptor estrogenowy pozytywny (ang. <i>estrogen receptor-positive</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>ESR1/ESR1</b>	receptor estrogenowy 1/gen kodujący receptor estrogenowy 1 (ang. <i>estrogen receptor 1/estrogen receptor gene 1</i> )
<b>ESR1-mut</b>	pozytywna mutacja ESR1 (ang. <i>ESR1 mutation positive</i> )
<b>ESR1-mut-nd</b>	brak mutacji ESR1 (ang. <i>no ESR1 mutations detected</i> )
<b>FAERS</b>	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FSH</b>	hormon folikulotropowy
<b>GBD</b>	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i> )
<b>GGN</b>	górną granicę normy
<b>HER2-ujemny/ HER2-</b>	ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu 2-ujemny (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2-negative</i> )
<b>HR</b>	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HRQoL</b>	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>HT</b>	hormonoterapia

<b>INR</b>	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
<b>IPD</b>	indywidualne dane pacjentów (ang. <i>individual patient data</i> )
<b>IRC</b>	niezależna komisja oceniająca (ang. <i>Imaging Review Committee</i> )
<b>ITT</b>	zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-to-Treat</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LoA</b>	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i> )
<b>LYG</b>	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years gained</i> )
<b>MBC</b>	rak piersi z przerzutami (ang. <i>metastatic breast cancer</i> )
<b>NCCN</b>	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NICE</b>	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>ORR</b>	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> )
<b>OS</b>	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PA</b>	Prezes Agencji
<b>PALB2</b>	partner i lokalizator BRCA2 (ang. <i>partner and localizer of BRCA2</i> )
<b>PARP</b>	polimeraza poli(ADP-rybozy) (ang. <i>poly ADP-ribose Polymerase</i> )
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PIK3CA</b>	podjednostka katalityczna alfa 3-kinazy fosfatidyloinozytolo-4,5-bisfosforanu (ang. <i>phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha</i> )
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )
<b>PRO</b>	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i> )
<b>PSURs</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QD</b>	raz dziennie (ang. <i>once daily</i> )
<b>RANKL</b>	ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika $\kappa$ B (ang. <i>Receptor Activator for Nuclear Factor <math>\kappa</math> B Ligand</i> )
<b>RE</b>	(ang. <i>response-evaluable</i> )
<b>RECIST</b>	(ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i> )
<b>RMST</b>	ograniczony średni czas przeżycia (ang. <i>restricted mean survival time</i> )
<b>RMTL</b>	ograniczony średni czas utracony (ang. <i>restricted mean time lost</i> )
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>SAE</b>	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> )
<b>SERD</b>	selektywny regulator receptora estrogenowego (ang. <i>selective estrogen receptor degrader</i> )
<b>SOC</b>	standard opieki (ang. <i>standard of care</i> )
<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i> )
<b>TR</b>	związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Orserdu, którego substancją czynną jest elacestrant, został zarejestrowany we wskazaniu: w leczeniu kobiet po menopauzie i mężczyzn z zaawansowanym lub przerzutowym ER-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi, z mutacją *ESR1*, u których nastąpiła progresja, po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej (data dopuszczenia do obrotu: 15.09.2023 r.).

Zalecana dawka to 345 mg (jedna tabletkowa powlekana 345 mg), raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Produkt leczniczy Orserdu nie posiada statusu leku sierociego.

Zarówno oceniany w niniejszym raporcie elacestrant, jak i fulwestrant należą do selektywnych antagonistów receptora estrogenowego (ang. *selective estrogen receptor degrader*, SERD). Fulwestrant podlega refundacji w Polsce (w ramach chemioterapii) we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50).

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem oraz stanowi główną przyczynę zgonów z powodu raka u kobiet. W przypadku zdiagnozowania przerzutowego raka piersi (MBC) 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi ok. 38%. Wiele wcześniejszych badań dotyczących pacjentów z MBC wykazało, że w porównaniu z *ESR1* typu dzikiego, mutacja *ESR1* wiąże się z krótszym czasem przeżycia wolnego od progresji (PFS) i całkowitym przeżyciem (OS).

W 2020 r. w Polsce odnotowano 17 647 zachorowań na raka piersi wśród kobiet oraz 113 wśród mężczyzn. Jest to najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy diagnozowany u kobiet w Polsce. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Orserdu ok. 70% inwazyjnego raka piersi to nowotwory ER+, HER2-.

Opcje terapeutyczne wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. PTOK, ESMO, ASCO i NCCN to: tamoksyfen, inhibitory aromatazy, fulwestrant, tamoksyfen/fulwestrant/eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem, alpelisib w skojarzeniu z fulwestrantem (mutacja *PIK3CA*), elacestrant (mutacja *ESR1*), olaparyb lub talazoparyb (mutacja *BRCA1/2*, *PALB2*).

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT były następujące substancje czynne: ewerolimus, talazoparyb, alpelisib oraz olaparyb. W przypadku wszystkich wymienionych substancji wnioskowane wskazania obejmowały populacje poszerzone względem ocenianej w niniejszym wskazaniu. Aktualnie, 3 substancje czynne poddane ocenom AOTMiT są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego: B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, tj. talazoparyb, alpelisib oraz olaparyb.

W Polsce, w leczeniu kobiet po menopauzie i mężczyzn z zaawansowanym lub przerzutowym ER-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi, z mutacją *ESR1*, u których nastąpiła progresja, po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, refundacji nie podlega żadna substancja czynna.

We wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka, rak piersi (ICD-10: C50), **obejmującym przedmiotową populację** pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne: letrozol, eksemestan, anastrozol, tamoksyfen, cyklofosfamid (w refundacji aptecznej) oraz kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina (w chemioterapii). W ramach programu lekowego (B.9.FM. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10:C50)) refundowane są: alpelisib, talazoparyb, olaparyb oraz alpelisib w skojarzeniu z fulwestrantem.

## 1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków miejscowo zaawansowanego i zaawansowanego raka piersi ER+/HER2- z mutacją *ESR1* oszacowana została na 1 780 (1 610–1 940) osób.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 3,78 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu log-normalnego: ok. 7,8 miesiąca). W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 550 osobo-lat. W trakcie drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilny, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 1 040 osobo-lat.

---

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- brak informacji o prognozowanej zapadalności na raka sutka wśród mężczyzn w bazie Globocan;
- założenie, iż do leczenia będą kwalifikowały się jedynie kobiety, u których wystąpiła menopauza fizjologiczna (nie uwzględniono kobiet u których doszło do przedwczesnej menopauzy, po obustronnym usunięciu przydatków, tj. z menopauzą chirurgiczną);
- nieodnalezienie danych dotyczących występowania mutacji ESR1 w miejscowo zaawansowanym raku piersi (przyjęty został odsetek mutacji ESR1 w przerzutowym raku piersi).

## 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Orserdu u kobiet po menopauzie i mężczyzn z zaawansowanym lub przerzutowym ER-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi, z mutacją ESR1, u których nastąpiła progresja, po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy. W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano standardową opiekę (ang. *standard of care*, SoC), która obejmowała cztery opcje leczenia: fulwestrant, anastrozol, letrozol lub eksemestan.

Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie otwarte. Ponadto, brak jest dowodów wpływu interwencji na przeżycie pacjentów – brak istotnych statystycznie różnic dla wyników w analizie OS.

## 1.5 Ocena siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności:

Wyniki związane z przeżyciem całkowitym, tj. HR (Elacestrant vs SoC) nie osiągnęły istotności statystycznej, zarówno wśród wszystkich pacjentów ( $p=0,48$ ), jak i pacjentów z mutacją ESR ( $p=0,58$ ). W związku z tym, nie udowodniono, iż terapia elacestrantem wpływa na wydłużenie przeżycia w stosunku do przeżycia przy zastosowaniu terapii z wykorzystaniem komparatora. Mediana OS w ramieniu interwencji wyniosła odpowiednio 24,61 miesiąca wśród wszystkich pacjentów włączonych do badania oraz 24,18 miesiąca wśród pacjentów z mutacją ESR. W ramieniu komparatora (wszyscy pacjenci) mediana OS była równa 22,57 miesiąca (95%CI: 18,14; 28,88). Wśród pacjentów z mutacją ESR leczonych komparatorem mediana OS wyniosła 23,49 miesiąca (95%CI: 15,64; 29,90). Różnica median OS w ramieniu interwencji i komparatora jest nie większa niż ok. 2 miesiące, natomiast w przypadku pacjentów ESR1mut - nie większa niż ok. 1 miesiąc. Wskaźnik OS w 24. miesiącu terapii ocenianą interwencją wśród wszystkich uczestników badania to 51%, a w podgrupie pacjentów z mutacją ESR 50,71%. W grupie komparatora w 24. miesiącu leczenia OS potwierdzono u 48,84%, a wśród chorujących na raka sutka z mutacją ESR 49,02%.

Wstępne dane dotyczące jakości życia, pochodzące z doniesień z *ESMO Breast Cancer Congress* wskazują, iż wyniki EORTC QLQ-C30 były podobne dla elacestrantu i SoC, bez różnic we wszystkich punktach czasowych zarówno dla skal funkcjonalnych, jak i objawowych. Jednak wyniki PRO-CTCAE wykazały, że mniej pacjentów otrzymujących elacestrant zgłaszało bardzo silne nudności (4,0% vs 14,3% do 6. cyklu) lub bardzo silne wymioty (9,1% vs 50% do 6. cyklu) w porównaniu z SoC. Wyniki EQ-5D-5L były porównywalne w trakcie leczenia dla obu ramion badania, przy czym elacestrant wykazywał liczbowo lepsze wyniki w porównaniu z SoC w zakresie mobilności, samoopieki i zwykłych czynności. Podobne tendencje zaobserwowano w całej populacji objętej badaniem oraz u pacjentów z wykrywalnymi mutacjami ESR1. W grupie elacestrantu 47,7% pacjentów, a w grupie SoC 50,0% pacjentów otrzymało chemioterapię po przerwaniu leczenia. W populacji z mutacją ESR1 odsetek osób otrzymujących chemioterapię po przerwaniu leczenia wynosił 43,5% i 52,2%, odpowiednio w ramieniu elacestrantu i SoC. Średni czas do chemioterapii w grupach elacestrantu i SoC wynosił odpowiednio 111,0 dni i 97,8 dni. U pacjentów z mutacją ESR1 czas do chemioterapii wynosił 105,8 dni w grupie elacestrantu i 102,8 dni w grupie SoC. Mediana czasu od randomizacji do pierwszej nowej terapii przeciwnowotworowej w całej populacji wynosiła 92,0 dni w ramieniu elacestrantu i 77,5 dnia w ramieniu SoC.

Wyniki związane z przeżyciem wolnym od progresji, tj. HR (Elacestrant vs SoC) osiągnęły istotność statystyczną, zarówno wśród wszystkich pacjentów, jak i pacjentów z mutacją ESR. HR w całej populacji wyniósł 0,697 ( $p=0,0018$ ), a wśród pacjentów z mutacją ESR HR był równy 0,546 ( $p=0,0005$ ). W badaniu rejestracyjnym wyniki wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie PFS pomiędzy ramieniem elacestrantu, a standardową hormonoterapią. Mediana PFS w ramieniu interwencji była równa 2,79 miesiąca, a w ramieniu komparatora 1,91 miesiąca. W subpopulacji pacjentów z mutacją ESR mediana PFS wśród osób przyjmujących elacestrant była



równa 3,78 miesiąca, a wśród pacjentów przyjmujących standardową hormonoterapię 1,87 miesiąca. W 18. miesiącu prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w ramieniu elacestrantu, wśród wszystkich pacjentów oraz subpopulacji z ESR, wyniosło odpowiednio 6,82% i 24,33%. W grupie komparatora nie potwierdzono prawdopodobieństwa PFS w 18. miesiącu.

Obiektywna odpowiedź została potwierdzona u 4,5% pacjentów w ramieniu interwencji i 4,4% w ramieniu komparatora. W subpopulacji pacjentów z potwierdzoną mutacją ESR odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 7,1% w grupie przyjmującej elacestrant i 4,7% w grupie przyjmujących hormonoterapię SoC. W badaniu nie odnotowano żadnej odpowiedzi całkowitej. Stabilna choroba w okresie równym lub dłuższym niż 6 miesięcy została potwierdzona u odpowiednio 41,9% i 49,4% wszystkich uczestników badania i pacjentów ESR dodatnich ramienia interwencji. W ramieniu komparatora stabilna choroba została odnotowana u 30,2% oraz u 25,6% subpopulacji chorych na raka piersi z mutacją ESR.

Korzyść kliniczna została stwierdzona u 42 (18,4%) pacjentów ramienia interwencji oraz u 29 (13,5%) pacjentów ramienia komparatora. W subpopulacji chorych z potwierdzoną mutacją ESR CBR był równy odpowiednio 24,1% i 11,5% w ramieniu elacestrantu i standardowej hormonoterapii. Częściowa odpowiedź została odnotowana u 3,5% pacjentów w ramieniu interwencji i 3,7% w ramieniu komparatora. Wśród osób chorych na raka piersi z mutacją ESR przyjmujących elacestrant odpowiedź częściowa stanowiła 5,6%, a wśród przyjmujących standardową hormonoterapię 3,8%.

#### Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

W ramieniu interwencji, w głównym badaniu rejestracyjnym, 92% badanych zgłosiło TEAE. Najczęstszymi zgłaszanymi TEAE były: zaburzenia przewodzenia pokarmowego (65,4%), zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (44,7%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (37,6%) oraz badania laboratoryjne (34,2%).

Najczęściej zgłaszanymi TEAE związanymi z leczeniem w przypadku elacestrantu były zdarzenia żołądkowo-jelitowe głównie: nudności (25%) i wymioty (11%), a ich częstość była wyższa niż w przypadku ramienia SOC. Często zgłaszanym TR TEAE było także zmęczenie (11%). Najczęstszym TEAE związanym z leczeniem fulwestrantem były nudności (8,7%), zmęczenie (8,1%) i ból w miejscu wstrzyknięcia (8,1%). Z kolei dla AI były to nudności (8,8%), zmniejszony apetyt (8,8%) i zmęczenie (7,4%). Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej były zgłaszane częściej w ramieniu komparatora niż w ramieniu interwencji (17,9% vs. 7,6%).

Częstość występowania SAE była porównywalna w przypadku elacestrantu i SOC (12,2% vs. 10,9%). Częstość występowania TEAE zakończonych zgonem była niska: 1,7% (n=4) uczestników miało TEAE zakończony zgonem w ramieniu elacestrantu, w porównaniu do 2,6% (n=6) w ramieniu SOC. Żaden z przypadków zgonu nie został oceniony przez badacza jako związany z badanym lekiem.

Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia wyniosła 6,3% w ramieniu interwencji oraz 4,4% w ramieniu porównawczym.

Profil zgłaszanych w bazach FAERS, EudraVigilance i VigiAccess zdarzeń niepożądanych dla elacestrantu jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

## 1.6 Ocena ekonomiczna

Oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej technologii wyniósł ok. 1,2 mln PLN. Z kolei koszty terapii w przypadku komparatorów tj. fulwestrantu, anastrozolu, letrozolu i eksemestanu wyniosły odpowiednio: ok. 2,8 tys. PLN, ok. 640 PLN, ok. 500 PLN oraz ok. 730 PLN. Oszacowany koszt w czasie PFS na jednego pacjenta dla elacestrantu wyniósł ok. 310 tys. PLN. Natomiast w przypadku komparatorów tj. fulwestrantu, anastrozolu, letrozolu i eksemestanu odpowiednio: ok. 790 PLN, ok. 170 PLN, ok. 130 PLN i ok. 190 PLN.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnym przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **0,06** LYG;
- w wariancie oczekiwanym: **0,26** LYG;
- w wariancie optymistycznym: **0,43** LYG.

#### Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz rekomendacji refundacyjnych dla leku Orserdu. Zidentyfikowano jedną trwającą ocenę z Wielkiej Brytanii (NICE). Do przeglądu systematycznego włączono 1 analizę efektywności kosztowej

---

elacestrantu z perspektywy amerykańskiego płatnika. W analizie nie wykazano efektywności kosztowej elacestrantu w porównaniu z SOC w leczeniu drugiej/trzeciej linii u pacjentek z zaawansowanym lub przerzutowym ER+/HER2- rakiem piersi w USA. W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Orserdu.

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.
- Wysoki odsetek ocenianych pacjentów. Brak wskazania kryteriów cenzurowania pacjentów w analizie przeżycia całkowitego (OS).
- Brak przedstawienia wyników dla poszczególnych opcji terapeutycznych w ramieniu komparatora, tj. fulwestrantu, letrozolu, anastrozolu i eksemestanu.

Przenoszalność wyników do warunków polskich (*transferability*):

- Główne badanie rejestracyjne nie było prowadzone w Polsce.
- Pacjenci rasy białej stanowili w głównym badaniu rejestracyjnym, odpowiednio w ramieniu interwencji i komparatora, 88,4% i 87,2%.
- Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania był zbliżony do struktury zachorowań na raka piersi w populacji polskiej (dla Polski odpowiednio: 99% i 1% vs, 98,5% i 1,5% w badaniu rejestracyjnym).

Niepewność dodatkowych danych:

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (1 040) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego:

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Koszt terapii lekiem Orserdu w czasie trwania PFS na jednego pacjenta oszacowano na ok. 310 tys. PLN.
- Roczny koszt terapii lekiem Orserdu na jednego pacjenta wyniósł ok. 1,2 mln PLN.

Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego:

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.
- Ze względu na znaczne ograniczenia, tj. brak istotnej statystycznie różnicy OS pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora, odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej.

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (m.in. badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

## 1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
  - letrozol (w refundacji aptecznej) oraz kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina,

---

ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina (w chemioterapii). W ramach programu lekowego (B.9.FM. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10:C50)) refundowane są: alpelisyb, talazoparyb, olaparyb oraz alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem.

- Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 10,72. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 10,07, a w przypadku przyjętego komparatora (standard leczenia) 10,33. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wynosiłyby 0,65, a przy zastosowaniu komparatora 0,39. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do komparatora byłyby równe 0,26, co stanowi ok. 2% zyskanych lat życia.
2. Siła interwencji
- Skuteczność:
    - Brak dowodów wpływu interwencji na przeżycie pacjentów – brak istotnych statystycznie różnic dla wyników w analizie OS.
    - Istotne statystycznie wydłużenie czasu PFS w grupie interwencji w porównaniu do komparatora (HR wśród pacjentów z mutacją ESR był równy 0,546 ( $p=0,0005$ ); mediana PFS 3,78 miesiąca w ramieniu elacestrantu i 1,87 miesiąca w ramieniu komparatora).
    - W badaniu nie odnotowano żadnej odpowiedzi całkowitej.
    - Obiektywna odpowiedź została potwierdzona u 4,5% pacjentów w ramieniu interwencji i 4,4% w ramieniu komparatora. W subpopulacji pacjentów z mutacją ESR odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 7,1% w grupie przyjmującej elacestrant i 4,7% w grupie przyjmujących standardową hormonoterapię.
  - Bezpieczeństwo:
    - TEAE prowadzące do zgonu w ramieniu interwencji i komparatora odpowiednio: 92% i 86%; SAE: 12,2% i 10,9%.
    - Najczęstsze TEAE:
      - ramię interwencji: nudności, wymioty, zmęczenie;
      - ramię komparatora: nudności, zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia (fulwestrant), zmniejszony apetyt (AI).
3. Jakość dowodów naukowych
- Randomizowane badanie III fazy, ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 oceniono jako niskie.
  - Do głównych ograniczeń badania należy:
    - badanie otwarte;
    - brak istotnych statystycznie różnic dla wyników w analizie OS.
4. Wielkość populacji docelowej
- Nowe przypadki rocznie: 1 780 (1 610–1 940).
  - Szacowana populacja w pierwszym roku: 550 (470–570) osobo-lat.
  - Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 1 040 (950–1 130) osobo-lat.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Orserdu 345 mg tabletki powlekane; GTIN: brak Każda tabletką powlekana zawiera elacestrantu dichlorowodorek w ilości odpowiadającej 345 mg elacestrantu. Orserdu 86 mg tabletki powlekane; GTIN: brak Każda tabletką powlekana zawiera elacestrantu dichlorowodorek w ilości odpowiadającej 86,3 mg elacestrantu.
<b>Substancja czynna</b>	elacestrant
<b>Oceniane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Orserdu jest wskazany w leczeniu kobiet po menopauzie i mężczyzn z zaawansowanym lub przerzutowym ER-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi, z mutacją <i>ESR1</i> , u których nastąpiła progresja, po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej. Kod ICD-10: <b>C50</b> Kod ICD-11: 2C60, 2C61, 2C61.0, 2C61.1, 2C61.2, 2C61.3, 2C61.4, 2C62, 2C64, 2C6Y, 2C6Z.
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	brak
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka to 345 mg (jedna tabletką powlekana 345 mg), raz na dobę. Maksymalna zalecana dobową dawką produktu ORSERDU wynosi 345 mg. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Elacestrant, będący związkiem tetrahydronaftalenowym, jest silnie działającym, selektywnym, doustnym antagonistą i degradatorem receptora estrogenowego alfa (ER $\alpha$ ).
<b>Grupa ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogeny Kod ATC: <b>L02BA04</b>
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	15.09.2023; EU/1/23/1756/001 i EU/1/23/1756/002.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Stemline Therapeutics B.V. Basisweg 10 1043 AP Amsterdam, Netherlands

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 10.10.2023] i ChPL Orserdu [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160176/anx\\_160176\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160176/anx_160176_pl.pdf) [dostęp: 13.11.2023].

Zarówno oceniany w niniejszym raporcie elacestrant, jak i fulwestrant należą do selektywnych antagonistów receptora estrogenowego (ang. *selective estrogen receptor degrader*, SERD). Fulwestrant podlega refundacji w Polsce (w ramach chemioterapii) we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50).

### 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

#### 2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokrystaliczna [E460], celuloza mikrokrystaliczna silikonowana, krospowidon [E1202], magnezu stearynian [E470b], krzemionka

---

koloidalna [E551], Opadry II 85F105080 Blue zawierający alkohol poliwinylowy [E1203], tytanu dwutlenek [E171], makrogol [E1521], talk [E553b], błękit brylantowy FCF, lak aluminiowy [E133].

Produktu Orserdu nie należy również stosować w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących antykoncepcji.

#### **UWAGI ANALITYKÓW:**

Zgodnie z innymi informacjami zawartymi w ChPL Orserdu oraz kryteriami wykluczenia z badania rejestracyjnego, jako przeciwwskazania do stosowania produktu Orserdu należy rozważyć również (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- ciąża i karmienie piersią,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- przyjmowanie inhibitorów i induktorów CYP3A4,
- zawał mięśnia sercowego,
- ciężka/niestabilna dławica piersiowa,
- trwające zaburzenia rytmu serca stopnia  $\geq 2$  wg NCI CTCAE v5.0,
- wydłużony odstęp QTcF  $\geq$  stopnia 2 (tj.  $>480$  ms),
- niekontrolowane migotanie przedsionków dowolnego stopnia,
- pomostowanie tętnic wieńcowych/obwodowych,
- niewydolność serca  $\geq$  klasy II zgodnie z wytycznymi New York Heart Association,
- udar naczyniowo-mózgowy, w tym przemijający atak niedokrwienny.

### **2.2.2. Diagnostyka**

#### **2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji**

Diagnostyka przy kwalifikacji obejmuje badanie na obecność mutacji *ESR1*.

#### **UWAGI ANALITYKÓW:**

Na podstawie informacji zawartych w ChPL Orserdu oraz kryteriów wykluczenia/włączenia w badaniu rejestracyjnym, w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo wykonanie (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- Testu ciążowego,
- badań mających na celu wykrycie zaburzeń czynności wątroby, tj. oznaczenie wartości enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej - AST, aminotransferazy alaninowej - ALT i fosfatazy zasadowej - ALP) oraz bilirubiny.

Zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne<sup>1</sup>, metody diagnostyczne obejmujące badania genetyczne w kierunku wystąpienia mutacji, w tym m.in.: PCR są objęte refundacją w ICD-10: C50.

#### **2.2.1.2 Monitorowanie**

Pacjentów należy monitorować pod kątem:

- działań niepożądanych u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby;
- wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

## **2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy**

Produkt leczniczy Orserdu, którego substancją czynną jest elacestrant, został zarejestrowany we wskazaniu: w leczeniu kobiet po menopauzie i mężczyzn z zaawansowanym lub przerzutowym ER-dodatnim i HER2-

---

<sup>1</sup> Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne- świadczenia wyskospecjalistyczne, [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarzadzenie-1\\_2022\\_DSOZ](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarzadzenie-1_2022_DSOZ)

---

ujemnym rakiem piersi, z mutacją *ESR1*, u których nastąpiła progresja, po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej (data dopuszczenia do obrotu: 15.09.2023 r.). Zalecana dawka to 345 mg (jedna tabletkowa powlekana 345 mg), raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Produkt leczniczy Orserdu nie posiada statusu leku sierocego.

Zarówno oceniany w niniejszym raporcie elacestrant, jak i fulwestrant należą do selektywnych antagonistów receptora estrogenowego (ang. *selective estrogen receptor degrader*, SERD). Fulwestrant podlega refundacji w Polsce (w ramach chemioterapii) we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50).

### 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

#### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

##### Rak sutka, rak gruczołu sutkowego, rak piersi

**ICD-10:** C50.0 Brodawka i otoczka brodawki sutkowej, C50.1 Centralna część piersi, C50.2 Kwadrant górny wewnętrzny piersi, C50.3 Kwadrant dolny wewnętrzny piersi, C50.4 Kwadrant górny zewnętrzny piersi, C50.5 Kwadrant dolny zewnętrzny piersi, C50.6 Część pachowa piersi, C50.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie piersi, C50.9 Pierś, umiejscowienie nieokreślone.

**ICD-11:** *Malignant neoplasms of breast:* 2C60 Rak piersi, specjalnego typu (2C60 *Carcinoma of breast, specialised type*), 2C61 Inwazyjny rak piersi (2C61 *Invasive carcinoma of breast*), 2C61.0 Inwazyjny rak przewodowy piersi (2C61.0 *Invasive ductal carcinoma of breast*), 2C61.1 Inwazyjny rak zrazikowy piersi (2C61.1 *Invasive lobular carcinoma of breast*), 2C61.2 Inwazyjny pleomorficzny rak zrazikowy piersi (2C61.2 *Invasive pleomorphic lobular carcinoma of breast*), 2C61.3 Inwazyjny rak piersi z mieszanymi cechami przewodowymi i zrazikowymi (2C61.3 *Invasive carcinoma of breast with mixed ductal and lobular features*), 2C61.4 Rak inwazyjny piersi, typ niemożliwy do zidentyfikowania (2C61.4 *Invasive carcinoma of breast, unidentifiable type*), 2C62 Rak zapalny piersi (2C62 *Inflammatory carcinoma of breast*), 2C64 Lity rak brodawkowaty piersi z objawami inwazji (2C64 *Solid papillary carcinoma of breast with evidence of invasion*), 2C6Y Inne określone nowotwory złośliwe piersi (2C6Y *Other specified malignant neoplasms of breast*), 2C6Z Nowotwory złośliwe piersi, nieokreślone (2C6Z *Malignant neoplasms of breast, unspecified*) & XS4P stadium II (XS4P *Stage II*)/ XS6H stadium III (XS6H *Stage III*)/ XS9R stadium IV (XS9R *Stage IV*)/ & XS67 lokalnie zaawansowany (XS67 *Locally advanced*)/ XS9S choroba regionalna (XS9S *C Regional disease*)/ XS4Z choroba odległa (XS4Z *D Distant disease*).

##### Etiologia<sup>2</sup>

Najważniejszy czynnik ryzyka stanowi płeć, następnie starszy wiek i kolejno: nosicielstwo mutacji (przede wszystkim genów BRCA1 i BRCA2), rodzinne występowanie raka piersi, wczesne *menarche*, późna menopauza, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, długotrwała antykoncepcja hormonalna (w niewielkim stopniu), nadwaga i otyłość w okresie pomenopauzalnym, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego i niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi (atypowa hiperplazja, nienaciekająca neoplazja zrazikowa).

##### Rozpoznanie<sup>3,4</sup>

Rozpoznanie opiera się na badaniu cytologicznym lub histologicznym materiału pobranego metodą biopsji gruboigłowej, biopsji wspomaganą próżnią (ang. *vacuum assisted breast biopsy*) lub aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej. Badania wykorzystywane w diagnostyce obrazowej raka sutka to: mammografia, ultrasonografia, rezonans magnetyczny i pozytonowa tomografia emisyjna. Oznaczenie surowiczych markerów raka piersi (CA 15-3, CA 27.29, CEA i innych) może odgrywać pomocniczą rolę jedynie w monitorowaniu przebiegu leczenia zaawansowanego raka piersi w przypadku zmian niemierzalnych lub trudnych do oceny.

<sup>2</sup> Zalecenia PTOK 2020 [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_05\\_Rak%20piersi\\_20201014.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20201014.pdf) [dostęp: 27.10.2023].

<sup>3</sup> P. Gajewski (red.), *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 2334–2338.

<sup>4</sup> Zalecenia PTOK 2020 [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_05\\_Rak%20piersi\\_20201014.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20201014.pdf) [dostęp: 27.10.2023].

---

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie<sup>5, 6</sup>

W zależności od cech biologicznych może rosnąć powoli, rozwijać się miejscowo i prowadzić do destrukcji gruczołu, owrzodzeń i martwicy. Typowe objawy to: guz piersi wyczuwalny palpacyjnie; zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka; wciągnięcie skóry lub brodawki, zmiany skórne na brodawce lub wokół niej zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”); poszerzenie żył skóry sutka, owrzodzenie skóry sutka, powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym i wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty).

W przypadku zdiagnozowania przerzutowego raka piersi 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi ok. 38%. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Orserdu wiele wcześniejszych badań dotyczących pacjentów z MBC (ang. *metastatic breast cancer*) wykazało, że w porównaniu z ESR1 typu dzikiego, mutacja ESR1 wiąże się z krótszym czasem przeżycia wolnego od progresji (PFS) i całkowitym przeżyciem (OS).

## Epidemiologia<sup>7, 8</sup>

W 2020 r. w Polsce odnotowano 17 647 zachorowań na raka piersi wśród kobiet oraz 113 wśród mężczyzn. Jest to najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy diagnozowany u kobiet w Polsce. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Orserdu ok. 70% inwazyjnego raka piersi to nowotwory ER+, HER-.

## Aktualne postępowanie medyczne

### Wg EPAR:

Wytyczne dotyczące leczenia zalecają stosowanie sekwencyjnej terapii hormonalnej, w przypadku braku masywnego rozsiewu narządów mięszkowych (ang. *visceral crisis*), aż do wyczerpania wszystkich opcji terapii hormonalnej.

Terapia hormonalna:

- fulwestrant lub inhibitory aromatazy (w zależności od zastosowanej terapii pierwszego rzutu);
- ewerolimus + eksemestan;
- ewerolimus + fulwestrant/ tamoksyfen;
- fulwestrant + alpelisib (rak piersi z mutacją PIK3CA);
- inhibitor PARP – olaparyb lub talazoparyb (rak piersi z germinalnymi patogennymi mutacjami BRCA1/2, z patogennymi lub prawdopodobnie somatycznymi BRCA1/2, z germinalnymi mutacjami PALB2).

### Wg PTOK:

Rak piersi – stopień III:

- W HT pooperacyjnej chorych po menopauzie: tamoksyfen przez 5–10 lat, inhibitory aromatazy lub sekwencja tych leków.

Rak piersi – stopień IV:

U chorych z cechą HR+ należy w pierwszej kolejności zastosować leczenie oparte na hormonoterapii.

II linia leczenia:

- tamoksyfen, eksemestan + ewerolimus, alpelisib + fulwestrant – u chorych z mutacją PIK3CA (progresja po leczeniu inhibitorami aromatazy).

Kolejne linie leczenia (w zależności od wcześniej zastosowanej terapii):

- niesteroidowe lub steroidowe inhibitory aromatazy;
- tamoksyfen;
- fulwestrant;
- octan megestrolu;
- octan medroksyprogesteronu;
- estrogeny.

---

<sup>5</sup> P.Gajewski (red.), *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 2334–2338.

<sup>6</sup> EPAR Orserdu [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp:31.10.2023]

<sup>7</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 27.10.2023].

<sup>8</sup> EPAR Orserdu [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp:31.10.2023]



## 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.10.2023 r. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu kobiet po menopauzie i mężczyzn z zaawansowanym lub przerzutowym (ER)-dodatnim, (HER2)-ujemnym rakiem piersi, u których nastąpiła progresja, po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Jedynie wytyczne NCCN z 2023 r. odnoszą się do ocenianej technologii jako dodatkowej opcji leczenia celowanego w przypadku nawrotu nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi.

Wytyczne PTOK, ESMO i ASCO wskazują, iż leczeniem u chorych na raka o typie HR+/HER2– w pierwszej kolejności powinna być hormonoterapia. Nie należy stosować chemioterapii i hormonoterapii jednocześnie, a chemioterapia powinna być zastosowana w przypadku szybkiej progresji nowotworu i masywnego zajęcia narządów mięszowych (ang. *visceral crisis*).

Polskie wytyczne PTOK, u chorych w stopniach zaawansowania nowotworu T3N0 i III zalecają zastosowanie tamoksyfenu, inhibitorów aromatazy lub sekwencji tych leków (Siła zalecenia: I, A). PTOK jako leczenie pacjentów, którzy chorują na raka w IV stopniu zaawansowania, wskazuje fulwestrant (Siła zalecenia: I, B), inhibitory aromatazy (Siła zalecenia: I, B) oraz skojarzenie inhibitorów aromatazy/fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (Siła zalecenia: I, A). U chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia inhibitorami aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zaś zastosować fulwestrant + inhibitor CDK4/6 (Siła zalecenia: I, B), tamoksyfen (Siła zalecenia: III, C), eksemestan + ewerolimus (Siła zalecenia: I, B) lub (u chorych z mutacją PIK3CA) — alpelisib + fulwestrant (Siła zalecenia: I, B). Zgodnie z zaleceniami PTOK, w kolejnych liniach leczenia, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe inhibitory aromatazy, tamoksyfen, fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (Siła zalecenia: II, B).

Wytyczne ESMO z 2021 r. jako opcje terapeutyczne w drugiej linii leczenia zaawansowanego raka piersi wskazują: alpelisib + fulwestrant – u chorych z mutacją PIK3CA (Siła zalecenia: I, B), tamoksyfen/fulwestrant/eksemestan + ewerolimus (Siła zalecenia dla eksemestanu: I, B; Siła zalecenia dla tamoksyfenu, fulwestrantu: II, B) i olaparyb lub talazoparyb – u chorych z mutacją BRCA1/2, PALB2.

Amerykańskie wytyczne ASCO 2021 zalecają rozważenie leczenia eksemestanem + ewerolimusem u chorych z progresją po zastosowaniu niesteroidowych inhibitorów aromatazy (Brak siły zalecenia), alpelisib + fulwestrant u chorych z mutacją PIK3CA (Siła rekomendacji: umiarkowana), inhibitor PARP u chorych z mutacją BRCA 1/2 (Siła rekomendacji: silna) oraz fulwestrant + inhibitor CDK4/6 u chorych leczonych wcześniej inhibitorami aromatazy (Siła rekomendacji: silna). Wytyczne NCCN z 2023 r. wskazują na zastosowanie tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy, w zależności od wcześniej stosowanej hormonoterapii. Jako dodatkowe opcje leczenia w przypadku nawrotu nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi NCCN wymienia: elacestrant – u chorych z mutacją ESR1 (Kategoria: 2A) i alpelisib + fulwestrant – u chorych z mutacją PIK3CA (Kategoria: 1), a także kapiwasertyb i fulwestrant – u chorych z mutacją PIK3CA/AKT1/PTEN (Kategoria: 1).

Wnioski:

Opcje terapeutyczne wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. PTOK, ESMO, ASCO i NCCN to: tamoksyfen, inhibitory aromatazy, fulwestrant, tamoksyfen/fulwestrant/eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem, alpelisib w skojarzeniu fulwestrantem (mutacja PIK3CA), elacestrant (mutacja ESR1), olaparyb lub talazoparyb (mutacja BRCA1/2, PALB2).

## 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Orserdu i substancja czynna elacestrant nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak inne substancje stosowane w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym lub ER-dodatnim rakiem piersi, po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej. Zidentyfikowane rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Ze względu na fakt, że mutacje w genie kodującym ESR1 mogą współwystępować z mutacjami BRCA1/2 oraz PIK3CA<sup>9,10</sup>, uwzględniono również rekomendacje Agencji dotyczące leczenia raka piersi z obecnością tychże mutacji.

**Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: rak piersi (ICD-10: C50) obejmującego populację kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemny lub ER-dodatni rakiem piersi, po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej**

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
Ewerolimus				
203/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 14/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku	rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	<a href="#">Link</a>	Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9)
203/2017	Opinia nr 2/2018 z dnia 18 stycznia 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	<a href="#">Link</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje <b>negatywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
Talizoparyb				
144/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2022 z dnia 3 stycznia 2022 roku	w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)	<a href="#">Link</a>	Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: • Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 1 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348789, • Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348826, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50).
144/2021	Rekomendacja nr 1/2022 z dnia 4 stycznia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)	<a href="#">Link</a>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją wyrobu medycznego Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD 10 C50)” na proponowanych warunkach.
Alpelisyb				
130/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku	w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)	<a href="#">Link</a>	Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: • Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 07613421024826, • Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., kod GTIN: 07613421024840, • Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 50 mg + 200 mg, 56 tabl., kod GTIN: 07613421024833, w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.
130/2021	Rekomendacja nr 132/2021 z dnia 3 grudnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii	do stosowania w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentów po progresji lub	<a href="#">Link</a>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod GTIN 07613421024826 oraz 200 mg, 28 tabl., kod GTIN 07613421024840 oraz 50 mg + 200 mg, 56 tabl., kod GTIN 07613421024833, we wskazaniu

<sup>9</sup> N. Dempsey et al., Incidence and outcomes among patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC) with co-occurring ESR1 and PIK3CA mutations detected by ctDNA and treated with talpelisyb: A retrospective review., Journal of Clinical Oncology, Volume 41, Number 16\_suppl, [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.e13068](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e13068)

<sup>10</sup> J-S. Frenel et al., 304P ESR1 mutations and outcomes in BRCA1/2 or PALB2 germline mutation carriers receiving first line aromatase inhibitor + palbociclib (AI+P) for metastatic breast cancer (MBC) in the PADA-1 trial, Annals of Oncology, Volume 31, Supplement 4, S364, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.406>

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
	Medycznych i Taryfikacji	nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy, w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)		do stosowania w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentów po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy, w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, na warunkach zaproponowanych we wniosku.
Wykaz TLI	Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności	leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi HRdodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA	<a href="#">Link</a>	Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: 6. Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi HRdodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA;
Olaparyb				
27/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku	w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)	<a href="#">Link</a>	Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: • Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318, • Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325, w ramach programu B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, w odniesieniu do subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi. Rada Przejrzystości uważa, że w celu ograniczenia kosztów wprowadzenia we wnioskowanym wskazaniu refundacji leku Lynparza (olaparibum) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku. Jednocześnie Rada uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją powyższych produktów leczniczych we wskazaniach: • zaawansowany/ przerzutowy rak hormonozależny, • zaawansowany/ przerzutowy rak potrójnie ujemny, pod warunkiem dalszego obniżenia kosztów terapii do kosztów terapii talazoparybem.
27/2023	Rekomendacja nr 66/2023 z dnia 22 czerwca 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)	<a href="#">Link</a>	Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej- „1149.0, Olaparyb” i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia poprzez ... do poziomu refundowanego w leczeniu zaawansowanego raka piersi komparatora oraz wdrożenia RSS, który zabezpieczy całkowite wydatki płatnika.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### Podsumowanie/wnioski:

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT były następujące substancje czynne: ewerolimus, talazoparyb, alpelisyb oraz olaparyb. W przypadku wszystkich wymienionych substancji wnioskowane wskazania obejmowały populacje poszerzone względem ocenianej w niniejszym wskazaniu.

pozytywna rekomendacja zarówno Prezesa AOTMiT, jak i opinia Rady Przejrzystości zostały wydane jedynie w przypadku olaparybu. Technologia zyskała pozytywne stanowisko dotyczące objęcia refundacją w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

---

Pozostałe oceny Prezesa Agencji oraz stanowiska Rady Przejrzystości były negatywne.

Trzy spośród leków, tj. Lynparza (olaparyb), Talzenna (talazoparyb) oraz Piqray (alpelisyb) wskazane są do stosowania w raku piersi z odpowiednio: mutacjami BRCA1/2, mutacjami geminalnymi w genach BRCA1/2 oraz mutacją PIK3CA.

Aktualnie, 3 substancje czynne poddane ocenom AOTMiT są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego: B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, tj. talazoparyb, alpelisyb oraz olaparyb.

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
  - fulwestrant,
  - inhibitory aromatazy,
  - ewerolimus + eksemestan,
  - ewerolimus + fulwestrant,
  - ewerolimus + tamoksifen,
  - fulwestrant + alpelisyb (rak piersi z mutacją PIK3CA),
  - olaparyb lub talazoparyb (rak piersi z mutacjami BRCA1/2, PALB2);
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
  - tamoksifen,
  - inhibitory aromatazy,
  - fulwestrant,
  - tamoksifen + ewerolimus,
  - fulwestrant + ewerolimus,
  - eksemestan + ewerolimus,
  - alpelisyb + fulwestrant (mutacja PIK3CA),
  - elacestrant (mutacja ESR1),
  - olaparyb lub talazoparyb (mutacja BRCA1/2, PALB2),
  - kapiwasertyb + fulwestrant (mutacja PIK3CA/AKT1/PTEN).
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego:
  - elacestrant,
  - fulwestrant,
  - anastrozol,
  - letrozol,
  - eksemestan.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.<sup>11</sup> we wskazaniu: w leczeniu kobiet po menopauzie i mężczyzn

---

<sup>11</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [data dostępu: 16.01.2024].

---

z zaawansowanym lub przerzutowym ER-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi, z mutacją ESR1, u których nastąpiła progresja, po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, refundacji nie podlega żadna substancja czynna.

We wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka, rak piersi (ICD-10: C50), **obejmującym przedmiotową populację pacjentów**, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej:
  - letrozol;
  - eksemestan;
  - anastrozol;
  - tamoksyfen;
  - cyklofosfamid;
- w ramach programu lekowego (B.9.FM. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10:C50)):
  - alpelisyb,
  - talazoparyb,
  - olaparyb,
  - alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem;
- w ramach chemioterapii:
  - kapecytabina,
  - karboplatyna,
  - cisplatyna,
  - cyklofosfamid,
  - docetaksel,
  - doksorubicyna,
  - epirubicyna,
  - etopozyd,
  - fluorouracyl,
  - fulwestrant,
  - gemcytabina,
  - ifosfamid,
  - metotreksat,
  - paklitaksel,
  - tamoksyfen,
  - winkrystyna,
  - winorelbina.

### 3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 27.10.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „HR+/HER2- Breast Cancer”. Zastosowano ograniczenie wyszukiwania do obszaru terapeutycznego, jakim jest: „*Estrogen Receptor Alpha (ER1 or ER alpha), Estrogen Receptor Beta (ER2 or ER beta), Selective Estrogen Receptor Degradar (SERD)*”. Odnaleziono 19 produktów leczniczych. Informacje dotyczące leków o najwyższym prawdopodobieństwie zatwierdzenia (LoA >40%), zawarte w bazie Biomedtracker zostały zawarte w tabeli poniżej. Dodatkowo z tabelarycznego zestawienia wykluczono leki, nad którymi badania zostały zawieszono lub wycofane, jak również te, nad którymi badania zostały już zakończone i są dostępne na rynku.

Tabela 3. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu rak piersi HR+ /HER2-

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
Fablyn	lasofoxifene	Sermonix Pharmaceuticals Inc	ER2, ER1	mała cząsteczka	III	44%	4%	N/A	doustna
Imlunestrant	imlunestrant	Eli Lilly and Company	Estrogen, SERD	nie określono	III	44%	25%	N/A	doustna
Giredestrant	giredestrant	Roche Holding AG	Estrogen, SERD	steroid	III	46%	76%	N/A	doustna
Camizestrant	camizestrant	AstraZeneca PLC	SERD	mała cząsteczka	III	45%	25%	N/A	doustna

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/> dostęp: [27.10.2023].

Podsumowanie/wnioski:

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 19 leków, z czego nad 5 badania zostały zakończone i są one dostępne na rynku (Fareston, Evista, Soltamox, Nolvadex, i **Orserdu**), a nad 2 prace zostały zawieszono (LSZ102 i Rintodestrant). Dla 8 leków prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) wynosiło poniżej 15% (Endoxifen, ZN-c5, Palazestrant, H3B-6545, D-0502, EA-114, TTC-352, AC-699).

### 3.6 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

### 3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Tabela 4. przedstawia wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

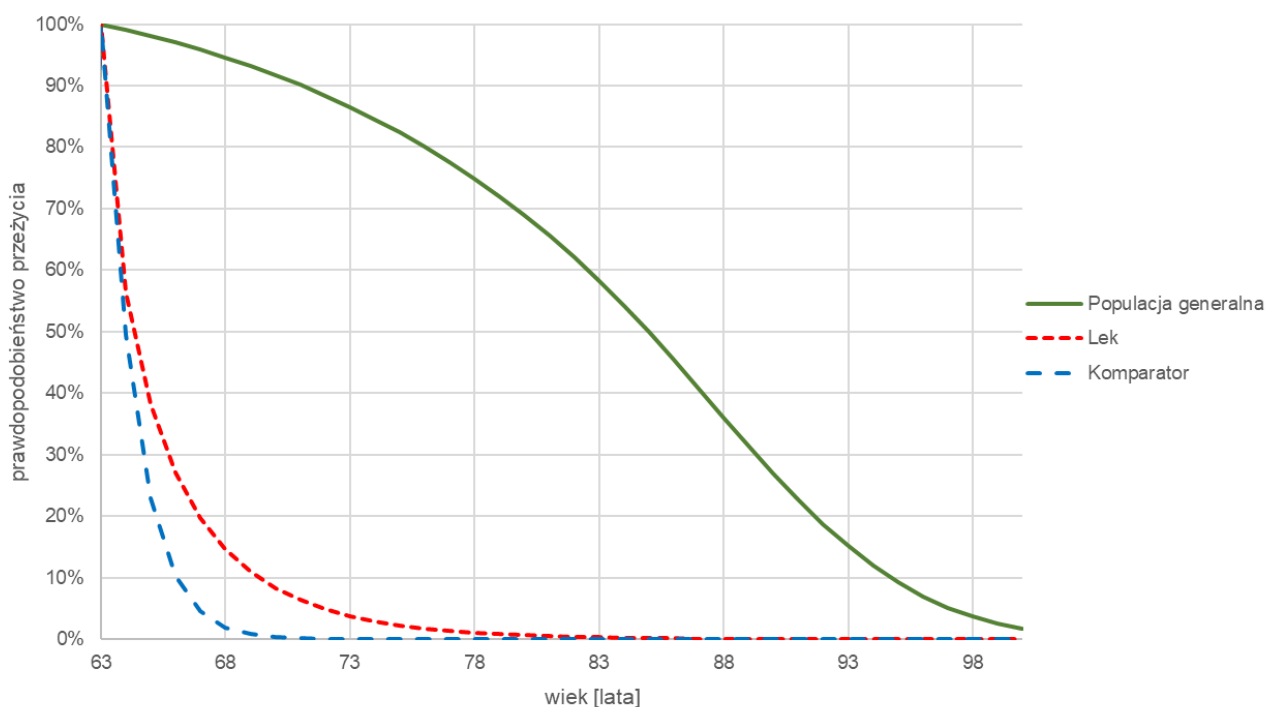
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 10,72. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 10,07, a w przypadku przyjętego komparatora (standard leczenia) 10,33. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wynosiłyby 0,65, a przy zastosowaniu komparatora 0,39. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do komparatora byłyby równe 0,26, co stanowi ok. 2% zyskanych lat życia.

Tabela 4. Wynik analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	10,72	0,65	0,39
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	10,07	10,33
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	0,26	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	2%	ND

ND – nie dotyczy.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



**Rysunek 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji i komparatora**  
 Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem oraz stanowi główną przyczynę zgonów z powodu raka u kobiet. Typowe objawy to: guz piersi wyczuwalny palpacyjnie; zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka; wciągnięcie skóry lub brodawki, zmiany skórne na brodawce lub wokół niej zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”); poszerzenie żył skóry sutka, owrzodzenie skóry sutka, powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym i wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty). W przypadku zdiagnozowania przerzutowego raka piersi 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi ok. 38%. Wiele wcześniejszych badań dotyczących pacjentów z MBC wykazało, że w porównaniu z ESR1 typu dzikiego, mutacja ESR1 wiąże się z krótszym czasem przeżycia wolnego od progresji (PFS) i całkowitym przeżyciem (OS).

W 2020 r. w Polsce odnotowano 17 647 zachorowań na raka piersi wśród kobiet oraz 113 wśród mężczyzn. Jest to najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy diagnozowany u kobiet w Polsce. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Orserdu ok. 70% inwazyjnego raka piersi to nowotwory ER+, HER-.

Opcje terapeutyczne wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. PTOK, ESMO, ASCO i NCCN to: tamoksyfen, inhibitory aromatazy, fulwestrant, tamoksyfen/fulwestrant/eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem, alpelisib w skojarzeniu z fulwestrantem (mutacja PIK3CA), elacestrant (mutacja ESR1), olaparyb lub talazoparyb (mutacja BRCA1/2, PALB2).

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT były następujące substancje czynne: ewerolimus, talazoparyb, alpelisib oraz olaparyb. W przypadku wszystkich wymienionych substancji wnioskowane wskazania obejmowały populacje poszerzoną względem ocenianej w niniejszym wskazaniu. Aktualnie, 3 substancje czynne poddane ocenom AOTMiT są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego: B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, tj. talazoparyb, alpelisib oraz olaparyb.

W Polsce, w leczeniu kobiet po menopauzie i mężczyzn z zaawansowanym lub przerzutowym ER-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi, z mutacją ESR1, u których nastąpiła progresja, po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, refundacji nie podlega żadna substancja czynna. We wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka, rak piersi (ICD-10: C50), obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne: letrozol, eksemestan, anastrozol, tamoksyfen, cyklofosfamid (w refundacji aptecznej) oraz kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina

---

(w chemioterapii). W ramach programu lekowego (B.9.FM. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10:C50)) refundowane są: apelisyb, talazoparyb, olaparyb oraz apelisyb w skojarzeniu z fulwestranem.



## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50) z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035 i 2040 r. z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań w latach 2015–2020 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły kobiet w wieku 50–85+ lat (Globocan i KRN) oraz mężczyzn w wieku 20–85+ lat (KRN).

Tabela 5. Zachorowania na nowotwory złośliwe piersi (ICD-10: C50) w latach 2015–2020 – dane KRN

Rok \ Płeć	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Kobiety	15323	15432	15363	15727	16179	13849
Mężczyźni	144	153	143	160	153	113
Łącznie	15 467	15 585	15 506	15 887	16 332	13 962

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 07.11.2023].

Tabela 6. Zachorowania na nowotwory złośliwe piersi (ICD-10: C50) w latach: 2020, 2025, 2030, 2035, 2040

Rok \ Płeć	2020	2025	2030	2035	2040
Kobiety	24 644	25 632	26 416	26 932	27 041

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp: 07.11.2023].

Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Orserdu to: w leczeniu kobiet po menopauzie i mężczyzn z zaawansowanym lub przerzutowym ER-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi, z mutacją ESR1, u których nastąpiła progresja, po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej. Jako dolną granicę wieku kobiet po menopauzie, kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem ocenianej interwencji, przyjęto średni wiek kobiet w momencie menopauzy, tj. 50 lat<sup>12</sup>. Rak inwazyjny stanowi 80% przypadków diagnozowanych przypadków raka piersi<sup>13</sup>. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Orserdu 70% inwazyjnych raków piersi ma typ ER-dodatni i HER2-ujemny<sup>14</sup>. W analizie problemu decyzyjnego dotyczącego wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Verzenio (abemacyklib) w ramach programu lekowego: B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)<sup>15</sup>, odnaleziono informację określającą odsetek zachorowań na nowotwór piersi w stopniu III na 27,19% oraz w stopniu IV na 47,63%. Zgodnie z publikacją autorstwa Urso i in. z 2021 r.<sup>16</sup> odsetek wykrywanej mutacji ESR1 w przerzutowym raku piersi wynosi ok. 30%.

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe stopnia 2., 3. i 4., po czym zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W zakresie ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, która była najbardziej zgodna z trendami występującymi w badanej populacji. W przypadku interpolacji danych z bazy Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa stopnia 4., dla której współczynnik dopasowania (współczynnik R<sup>2</sup>) osiągnął wartość ok. 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na nowotwór złośliwy piersi na lata 2022–2026, na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN).

Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50) na lata: 2022–2026

Rok \ Baza	2022	2023	2024	2025	2026
------------	------	------	------	------	------

<sup>12</sup> E.Heer et al., *Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study*, Lancet Glob Health. 2020 Aug;8(8):e1027-e1037. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30215-1.

<sup>13</sup> P.Gajewski (red.), *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 2334–2338.

<sup>14</sup> EPAR Orserdu [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 13.11.2023]

<sup>15</sup> HealthQuest, *Versenios® (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowymi inhibitorami aromatazy*, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2019.

<sup>16</sup> L.Urso et al., ESR1 Gene Mutation in Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Patients: Concordance Between Tumor Tissue and Circulating Tumor DNA Analysis. *Front. Oncol.*, 2021, 11:625636. doi: 10.3389/fonc.2021.625636

KRN	16 137	16 315	16 493	16 671	16 850
Globocan	19 278	19 470	19 677	19 898	20 129

Zródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 8. Liczba nowych przypadków miejscowo zaawansowanego i zaawansowanego raka piersi ER+/HER2- z mutacją ESR1**

Baza \ Rok	2022	2023	2024	2025	2026
KRN	1 572	1 590	1 607	1 624	1 642
Globocan	1 878	1 897	1 917	1 939	1 961

Zródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 1 780 (1 610–1 940; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 1 780 (1 610–1 940; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku 1 040 (950–1 130; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 550 (470–570; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 1 040 (950–1 130; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

## 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków miejscowo zaawansowanego i zaawansowanego raka piersi ER+/HER2- z mutacją ESR1 oszacowana została na 1 780 (1 610–1 940) osób rocznie.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 3,78 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu log-normalnego: ok. 7,8 miesiąca). W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 550 osobo-lat. W trakcie drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 1 040 osobo-lat.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- brak informacji o prognozowanej zapadalności na raka sutka wśród mężczyzn w bazie Globocan;
- założenie, iż do leczenia będą kwalifikowały się jedynie kobiety, u których wystąpiła menopauza fizjologiczna (nie uwzględniono kobiet u których doszło do przedwczesnej menopauzy, po obustronnym usunięciu przydatków, tj. z menopauzą chirurgiczną);
- nieodnalezienie danych dotyczących występowania mutacji ESR1 w miejscowo zaawansowanym raku piersi (przyjęty został odsetek mutacji ESR1 w przerzutowym raku piersi).

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji elacestrant przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 0.

Podsumowanie/wnioski:

W wyniku wyszukiwania na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono czternaście badań klinicznych dotyczących stosowania elacestrantu. Badanie NCT03778931 stanowi badanie rejestracyjne dla leku Orserdu i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Spośród wyszukanych badań 5 dotyczyło terapii, w której elacestrant podawany był w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi (NCT05618613, NCT05563220, NCT05386108) lub leki podawano w skojarzeniu z elacestrantem (NCT04791384, NCT05963997). Jedynie dwa badania (NCT03778931 oraz NCT05512364) były badaniami fazy III. Żadne z badań nie było prowadzone w Polsce.

### 5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących elacestrantu we wskazaniu do leczenia kobiet po menopauzie i mężczyzn z ER-dodatnim (ang. *estrogen receptor (ER) positive*), HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK4/6, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 03.11.2023 roku, a zaktualizowano dnia 17.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4 Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	kobiety po menopauzie i mężczyźni z ER-dodatnim, HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK4/6.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	elacestrant	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

### 5.3 Opis badań

Na podstawie informacji zawartych w EPAR Orserdu zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne RAD1901-308 (EMERALD).

W ramach przeglądu systematyczne zakwalifikowano 1 artykuł, odstąpiono natomiast od jego opisu, ponieważ odnosił się do głównego badania rejestracyjnego. W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę zidentyfikowanego badania *pivotal*.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<b>RAD1901-308</b> <b>EMERALD</b> (NCT03778931) <u>Źródło finansowania:</u> Stemline Therapeutics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe;</li> <li>faza III;</li> <li>randomizowane;</li> <li>otwarte;</li> <li>hipoteza statystyczna: <i>superiority</i>;</li> <li>okres obserwacji: data rozpoczęcia badania: 10.05.2019 data zakończenia badania: 08.2024 mediana czasu obserwacji: 20,4 miesiąca</li> </ul>	Kobiety po menopauzie i mężczyźni z ER+/HER2- MBC, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po 1 lub 2 liniach wcześniejszego leczenia hormonalnego MBC, które musiało obejmować wcześniejszą terapię inhibitorem CDK4/6 w skojarzeniu z fulwestrantem lub AI, w tym z guzami, które zostały określone jako ESR1-mut dodatni. <u>Liczba pacjentów:</u> Ramie interwencji: 239 Ramie komparatora: 239 <u>Mediana wieku:</u> Ramie interwencji: 63,0 Ramie komparatora: 63,0 <u>Płeć:</u> Ramie interwencji: <ul style="list-style-type: none"> <li>Mężczyźni: 6 (2,5%)</li> <li>Kobiety: 233 (97,5%)</li> </ul> Ramie komparatora: <ul style="list-style-type: none"> <li>Mężczyźni: 1 (0,4%)</li> <li>Kobiety: 238 (99,6%)</li> </ul> <u>Rasa<sup>a</sup>:</u> Ramie interwencji: <ul style="list-style-type: none"> <li>Azjatycka: 16 (8,4%)</li> <li>Czarna lub Afroamerykańska: 5 (2,6%)</li> </ul>	<u>Interwencja:</u> elacestrant w dawce 400 mg doustnie raz na dobę.  <u>Komparator:</u> standard opieki (ang. <i>standard of care, SOC</i> ).  Opcje obejmowały: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fulwestrant: 500 mg podawany domięśniowo w miesiąc pośladowy w dwóch wstrzyknięciach po 5ml w 1. dniu cyklu 1 (C1D1), C1D15, C2D1 i dzień 1. każdego kolejnego 28-dniowego cyklu.</li> <li>lub inhibitor aromatazy (ang. <i>aromatase inhibitor, AI</i>):               <ul style="list-style-type: none"> <li>Anastrozol: 1 mg QD doustnie w schemacie ciągłego dawkowania</li> <li>lub</li> <li>Letrozol: 2 mg QD doustnie w schemacie ciągłego dawkowania</li> <li>lub</li> <li>Eksemestan: 25 mg QD doustnie w schemacie ciągłego dawkowania</li> </ul> </li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival, PFS</i>) oceniany przez IRC u pacjentów z mutacją ESR-1 i u wszystkich pacjentów (ESR1-mut + ESR1-mut-nd).</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>) u pacjentów z mutacją ESR-1 i u wszystkich pacjentów (ESR1-mut + ESR1-mut-nd);</li> <li>bezpieczeństwo i tolerancja: AEs, SAEs, modyfikacje dawek, kliniczne parametry laboratoryjne, EKG, stan sprawności ECOG, parametry życiowe u pacjentów ESR1-mut i wszystkich (ESR1-mut + ESR1-mut-nd);</li> <li>wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcome, PRO</i>): ocena HRQoL z użyciem kwestionariuszy EQ-5D-5L, EORTC QLQC30 i PRO-CTCAE u pacjentów ESR1-mut i wszystkich (ESR1-mut + ESR1-mut-nd).</li> </ul> Punkty końcowe oceniane przez IRC u pacjentów: ESR1, ESR1-mut-nd i wszystkich (ESR1-mut + ESR1-mut-nd): <ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate, ORR</i>);</li> <li>czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response, DoR</i>);</li> <li>wskaźnik korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit rate, CBR</i>).</li> </ul> Punkty końcowe oceniane przez lokalnego badacza u pacjentów: ESR1, ESR1-mut-nd i wszystkich (ESR1-mut + ESR1-mut-nd);

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biała/Kaukaska: 168 (88,4%)</li> <li>• Inna: 1 (0,5%)</li> <li>• Brak danych: 190 (49%)</li> </ul> Ramie komparatora: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azjatycka: 16 (8,2%)</li> <li>• Czarna lub Afroamerykańska: 8 (4,1%)</li> <li>• Biała/Kaukaska: 170 (87,2%)</li> <li>• Inna: 1 (0,5%)</li> <li>• Brak danych: 195 (44%)</li> </ul> <sup>a</sup> Pacjenci mogli wybrać więcej niż jedną rasę.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS)</li> <li>• wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>, ORR);</li> <li>• czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR);</li> <li>• wskaźnik korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit rate</i>, CBR).</li> </ul>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 10.10.2023].

## 5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 11. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Orserdu

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie gruczolakorak piersi z objawami miejscowo zaawansowanej choroby, niepoddającej się resekcji lub radioterapii z zamiarem wyleczenia lub choroby przerzutowej, niepoddającej się wyleczeniu.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy ORSERDU w monoterapii jest wskazany do leczenia kobiet po menopauzie i mężczyzn z ER-dodatnim (ang. <i>estrogen receptor (ER) positive</i> ), HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie <i>ESR1</i> , u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK4/6”.
Kwalifikowanie się do monoterapii hormonalnej.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy ORSERDU w monoterapii (...) jest wskazany do leczenia (...)”.
Występowanie 1 z poniższych objawów zgodnie z definicją RECIST v1.1: a) choroba mierzalna, b) choroba obejmująca tylko kości z możliwymi do oceny zmianami. Pacjenci muszą mieć co najmniej 1 litą lub mieszaną zmianę litą/blastyczną kości; tylko zmiany blastyczne nie podlegają ocenie i są dozwolone. Pacjenci, u których wcześniej zastosowano napromienianie kości, muszą mieć co najmniej 1 zmianę ocenianą w obszarze nienapromienianym.	Brak odniesienia w ChPL.
Kobieta lub mężczyzna w wieku $\geq 18$ lat.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy ORSERDU w monoterapii jest wskazany do leczenia kobiet po menopauzie i mężczyzn (...)”
Uczestniczki muszą być kobietami po menopauzie, zdefiniowanymi przez 1 z następujących kryteriów: a) udokumentowana obustronna chirurgiczna owariektomia, b) wiek $\geq 60$ lat z brakiem miesiączki $\geq 1$ rok od ostatniej miesiączki, c) wiek $< 60$ lat z brakiem miesiączki $\geq 1$ rok od ostatniej miesiączki bez alternatywnej, patologicznej lub fizjologicznej przyczyny (w tym trwająca lub niedawna chemioterapia, leczenie tamoksyfenem, toremifenem lub agonistą GnRH) oraz stężenie estradiolu i hormonu folikulotropowego (FSH) w surowicy i hormonu folikulotropowego (FSH) w laboratoryjnym zakresie referencyjnym dla kobiet po menopauzie, d) Wiek $< 60$ lat, leczenie tamoksyfenem lub toremifenem w ciągu ostatnich 12 miesięcy, z udokumentowanym 12-miesięcznym brakiem miesiączki przed terapią tamoksyfenem lub toremifenem, terapia i poziomy estradiolu i FSH w surowicy w laboratoryjnym zakresie referencyjnym dla kobiet po menopauzie, e) Kobiety z menopauzą wywołaną hormonalnie (tj. wymagające ciągłej supresji hormonalnej) nie kwalifikują się.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy ORSERDU w monoterapii jest wskazany do leczenia kobiet po menopauzie (...)”. 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u> „Produktu ORSERDU nie należy stosować w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym (...)”.
Mężczyźni muszą, nawet jeśli zostali chirurgicznie wysterylizowani (tj. status po wazektomii): a) Zgoda na stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji barierowej (używanie prezerwatyw) przez cały badany okres leczenia i przez 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. W przypadku uczestników (którzy nie przeszli wazektomii) z partnerkami w wieku w wieku rozrodczym, uczestnik i jego partnerka muszą, oprócz prezerwatyw, stosować wysoce	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u>

Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>skutecznych środków antykoncepcyjnych podczas stosunków seksualnych przez cały okres leczenia i przez co najmniej 120 dni po ostatniej dawce badanego leku (tj. doustne środki antykoncepcyjne i prezerwatywy; wkładka wewnątrzmaciczna i prezerwatywy; diaphragma ze środkiem plemnikobójczym i prezerwatywy; inne formy antykoncepcji muszą być zatwierdzone przez monitora medycznego) lub zgoda na praktykowanie prawdziwej abstynencji przez cały okres leczenia w ramach badania i przez 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku Uwaga: Abstynencja powinna być stosowana jako metoda antykoncepcji tylko wtedy, gdy jest zgodna ze zwykłym i preferowanym stylem życia uczestnika. Okresowa abstynencja (kalendarzowa, objawowo-termiczna, poowulacyjna) nie jest akceptowalną metodą antykoncepcji,</p> <p>b) Zgoda na nieoddawanie nasienia w trakcie okresu leczenia w ramach tego badania lub w ciągu 120 dni od otrzymania ostatniej dawki badanego leku.</p>	<p>„(...) Na podstawie mechanizmu działania elacestrantu oraz wyników badań dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję u zwierząt, produkt ORSERDU, gdy jest stosowany w okresie ciąży, może wywierać szkodliwe działanie na rozwój płodu. (...)”.</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>„Na podstawie wyników badań na zwierzętach (...) i mechanizmu działania produkt ORSERDU może wywierać szkodliwy wpływ na płodność u kobiet i mężczyzn.”</p>
<p>Status nowotworu ER+ i HER2- potwierdzony lokalnymi badaniami laboratoryjnymi. Status może zostać potwierdzony na próbkach tkanek z pierwotnej diagnozy lub po leczeniu (preferowana najnowsza biopsja, jeśli możliwe są testy). Testy ER i HER2 muszą być wykonane w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Udokumentowanie guza ER+ z <math>\geq 1\%</math> barwieniem metodą immunohistochemiczną zgodnie z definicją zawartą w zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2010 roku, z lub bez dodatniego wyniku PGR, oraz</li> <li>• Udokumentowanie guza HER2 z wynikiem IHC 0 lub 1+ dla komórkowej ekspresji ekspresji białek błonowych lub ujemnym wynikiem hybrydyzacji <i>in situ</i> zdefiniowany w zaleceniach ASCO z 2013 lub 2018 r. dotyczących badania HER2</li> </ul>	<p>4.1 Wskazania do stosowania</p> <p>„Produkt leczniczy ORSERDU w monoterapii jest wskazany do leczenia kobiet po menopauzie i mężczyzn z ER-dodatnim (ang. estrogen receptor (ER) positive), HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie <i>ESR1</i> (...)”.</p> <p>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</p> <p>„Kwalifikacja pacjentów z ER-dodatnim, HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi do leczenia produktem ORSERDU powinna odbywać się na podstawie obecności aktywującej mutacji genu <i>ESR1</i> w próbkach osocza, potwierdzonej przy użyciu urządzenia do diagnostyki <i>in vitro</i> (IVD) z certyfikatem CE. Jeśli urządzenie IVD z certyfikatem CE nie jest dostępne, obecność mutacji w genie <i>ESR1</i> w próbkach osocza należy potwierdzić przy użyciu innego zwalidowanego testu.”</p>
<p>Otrzymanie co najmniej 1 i nie więcej niż 2 linii terapii hormonalnej, w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innym lekiem (np. inhibitor kinazy fosfoinozytydu 3 [PI3K]):</p> <p>a) Musi wystąpić progresja w trakcie lub w ciągu 28 dni od zakończenia każdej linii terapii hormonalnej; tj. jeśli u pacjenta przerwano leczenie z powodu toksyczności bez progresji, nie będzie to liczone jako linia wcześniejszej terapii;</p> <p>b) W przypadku pacjentów, u których wystąpi progresja w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od adiuwantowej terapii będzie to liczone jako 1 linia leczenia hormonalnego. W przypadku braku takiej progresji, terapia adiuwantowa nie jest liczona jako 1 z wymaganych linii linii leczenia hormonalnego.</p>	<p>4.1 Wskazania do stosowania</p> <p>„Produkt leczniczy ORSERDU w monoterapii jest wskazany do leczenia (..) z ER-dodatnim (ang. <i>estrogen receptor (ER) positive</i>), HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (...), u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej (...)”.</p>
<p>Musi wystąpić progresja w trakcie lub w ciągu 28 dni od zakończenia wcześniejszego leczenia inhibitorem CDK4/6 w skojarzeniu z fulwestrantem lub inhibitorami aromatazy (liczy się to jako linia wcześniejszej terapii hormonalnej):</p> <p>a) Wcześniejsze leczenie inhibitorem CDK4/6 nie w skojarzeniu z fulwestrantem lub IA nie spełnia tego kryterium,</p> <p>b) Przerwanie stosowania wcześniejszego inhibitora CDK4/6 z powodu toksyczności, przy braku progresji, nie spełnia tego kryterium.</p>	<p>4.1 Wskazania do stosowania</p> <p>„Produkt leczniczy ORSERDU w monoterapii jest wskazany do leczenia (...) miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (...), u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK4/6”.</p>
<p>Otrzymanie nie więcej niż 1 linii chemioterapii cytotoksycznej w stopniu zaawansowanym/przerzutowym:</p> <p>a) Chemioterapia cytotoksyczna nie obejmuje: Inhibitorów CDK4/6, inhibitorów mTOR, inhibitorów PI3K lub immunoterapii. Nie ma ograniczeń dotyczących wcześniejszego stosowania tych środków,</p> <p>b) Nie ma wymogu udokumentowania progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii,</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>c) Chemioterapia podawana w skojarzeniu z terapią hormonalną liczy się zarówno jako linia terapii hormonalną, jak i linię chemioterapii,</p> <p>d) Chemioterapia podawana przez mniej niż 1 cykl nie będzie liczona jako wcześniejsza linia chemioterapii,</p> <p>e) W przypadku pacjentów, u których nastąpi progresja w ciągu 12 miesięcy od chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej, będzie to liczone jako 1 wcześniejsza linia leczenia zaawansowanej/przerzutowej choroby.</p>	
Skala sprawności ECOG 0 lub 1.	Brak odniesienia w ChPL.
Ustąpienie wszystkich toksycznych skutków wcześniejszych terapii lub zabiegów chirurgicznych do stopnia $\leq 1$ (z wyjątkiem łysienia i neuropatii obwodowej).	Brak odniesienia w ChPL.
<p>Odpowiednia czynność narządów wyrażona poprzez:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynność hematologiczna (w przypadku braku transfuzji czerwonych krwinek lub płytek krwi lub stosowania czynników wzrostu w ciągu ostatnich 4 tygodni): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math>,</li> <li>○ Liczba płytek krwi <math>\geq 75 \times 10^9/L</math>,</li> <li>○ Hemoglobina <math>\geq 9,0</math> g/dL;</li> </ul> </li> <li>• Czynność nerek: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub klirens kreatyniny obliczony za pomocą równania Cockcrofta-Gaulta <math>\geq 30</math> ml/min;</li> </ul> </li> <li>• Czynność wątroby <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aminotransferaza alaninowa (ALT) <math>\leq 3x</math> górna granica normy (GGN),</li> <li>○ Aminotransferaza asparaginianowa (AST) <math>\leq 3x</math> GGN,</li> <li>○ Bilirubina całkowita <math>\leq</math> GGN lub bilirubina całkowita <math>\leq 1,5x</math> GGN z bilirubiną bezpośrednią, <math>\leq</math>GGN laboratorium u osób z udokumentowanym zespołem Gilberta;</li> </ul> </li> <li>• Biochemia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Potas, sód, wapń (skorygowane o albuminy), magnez i fosfor NCI CTCAE v5.0 stopień <math>\leq 1</math>. Jeśli oceny przesiewowe są nieprawidłowe, badania chemiczne można powtórzyć maksymalnie 2 razy; uczestnicy mogą otrzymać odpowiednią suplementację lub leczenie (np. w przypadku hiperkalcemii) przed dokonaniem ponownej oceny;</li> </ul> </li> <li>• Koagulacja: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) <math>\leq 1,5</math></li> </ul> <p>Uwaga: Uczestnicy otrzymujący leczenie przeciwzakrzepowe, które jest monitorowane przez INR (np. warfaryna) mogą być dopuszczeni do udziału, jeśli mają stabilny INR (tj. w zakresie terapeutycznym) przez co najmniej 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, przy braku jakichkolwiek wykluczających schorzeń i pod warunkiem, że AI będzie odpowiednią terapią dla uczestnika.</p> </li> </ul>	<p>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>„(...)Elacestrantu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego nie można przedstawiać zaleceń dotyczących dawki w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek”.</p> <p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>„(...) Produkt ORSERDU należy zatem stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz ściśle i regularnie monitorować pacjentów, czy nie występują u nich działania niepożądane (...)”.</p> <p><i>Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe</i></p> <p>„(...)Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe występują często u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i obserwowano je w trakcie badań klinicznych produktu ORSERDU (...). Należy to wziąć pod uwagę przepisując produkt ORSERDU pacjentom z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.”</p>
Zdolność do zrozumienia protokołu i wyrażenia świadomej zgody.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Wcześniejsze leczenie elacestrantem lub badanym antagonistą SERD lub ER (np. D-0502, GDC-0810, GDC-0927, GDC-9545, G1T-48, LSZ102, AZD9496, SAR439859, ZN-c5, H3B-6545, bazedoksyfen, lasofoksyfen).	Brak odniesienia w ChPL.



Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe lub badanym lekiem w następujących przedziałach czasowych:</p> <p>a) Leczenie fulwestrantem (ostatnie wstrzyknięcie) &lt;42 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku,</p> <p>b) Jakakolwiek inna terapia hormonalna &lt;14 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku,</p> <p>c) Chemioterapia lub inna terapia przeciwnowotworowa &lt;21 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku,</p> <p>d) Jakakolwiek badana terapia lekami przeciwnowotworowymi &lt;28 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Rejestracja uczestników, których ostatnia terapia była badanym lekiem, powinna zostać omówiona z RADIUS Pharmaceuticals.</p> <p>e) Bisfosfoniary lub inhibitory RANKL rozpoczęte lub których dawka została zmieniona &lt;3 miesiące przed pierwszą dawką badanego leku.</p>	Brak odniesienia w ChPL.
<p>Radioterapia w ciągu 14 dni (28 dni w przypadku zmian w mózgu zgodnie z Kryterium Wykluczenia 4) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.</p>	Brak odniesienia w ChPL.
<p>Obecność objawowej choroby trzewnej (ang. <i>visceral disease</i>) z przerzutami, w tym m.in. rozległe zajęcie wątroby, nieleczone lub postępujące przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub objawowe przerzuty do węzłów chłonnych płucnych. Pacjenci z dyskretnymi przerzutami do mięszu płucnego kwalifikują się pod warunkiem, że ich czynność oddechowa nie jest znacząco upośledzona w wyniku choroby w opinii Badacza.</p> <p>Pacjenci z wcześniej leczonymi przerzutami do OUN kwalifikują się pod warunkiem, że wszystkie znane zmiany były wcześniej leczone, zakończyli oni radioterapię co najmniej 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku i są stabilni klinicznie. Jeśli wymagane są leki przeciwdrgawkowe, pacjenci muszą być stabilni na schemacie przeciwdrgawkowym nieindukującym enzymów.</p>	Brak odniesienia w ChPL.
<p>Nienaruszona macica ze śródnabłonkową neoplazją endometrium w wywiadzie (atypowy przerost endometrium lub zmiana o wyższym stopniu złośliwości).</p>	Brak odniesienia w ChPL.
<p>Rozpoznanie jakiegokolwiek innego nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnocomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka <i>in situ</i> szyjki macicy lub drugiego pierwotnego raka piersi.</p>	Brak odniesienia w ChPL.
<p>Którekolwiek z poniższych zdarzeń w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zawał mięśnia sercowego,</li> <li>• ciężka/niestabilna dławica piersiowa,</li> <li>• trwające zaburzenia rytmu serca stopnia <math>\geq 2</math> wg NCI CTCAE v5.0,</li> <li>• wydłużony odstęp QTcF <math>\geq</math> stopnia 2 (tj. &gt;480 ms),</li> <li>• niekontrolowane migotanie przedsionków dowolnego stopnia,</li> <li>• pomostowanie tętnic wieńcowych/obwodowych,</li> <li>• niewydolność serca <math>\geq</math> klasy II zgodnie z wytycznymi <i>New York Heart Association</i>,</li> <li>• udar naczyniowo-mózgowy, w tym przemijający atak niedokrwienny.</li> </ul>	<p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p><i>Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe</i></p> <p>„(...)Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe występują często u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i obserwowano je w trakcie badań klinicznych produktu ORSERDU (...). Należy to wziąć pod uwagę przepisując produkt ORSERDU pacjentom z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.”</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
Wynik w skali Child-Pugh wyższy niż klasa A (tj. wynik > 6).	<p>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>„(...) U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) dawkę produktu ORSERDU należy zmniejszyć do 258 mg. Elacestrantu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), dlatego nie można przedstawiać zaleceń dotyczących dawki w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby”.</p> <p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>„(...) Ze względu na brak danych klinicznych nie zaleca się stosowania elacestrantu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha)”</p>
<p>Koagulopatia lub jakakolwiek historia koagulopatii w ciągu ostatnich 6 miesięcy, w tym historia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Uczestnicy z następującymi warunkami będą mogli uczestniczyć w badaniu:</p> <p>a) Odpowiednio leczona zakrzepica żylna związana z wkłuciem dożylnym, występująca &gt;28 dni przed pierwszą dawką badanego leku</p> <p>b) Leczenie lekiem przeciwzakrzepowym, np. warfaryną lub heparyną, z powodu incydentu zakrzepowego występującego &gt;6 miesięcy przed włączeniem do badania lub z powodu innego stabilnego i dozwolonego stanu (np. dobrze kontrolowane migotanie przedsionków), pod warunkiem, że dawka i parametry krzepnięcia (zgodnie z lokalnym standardem opieki) są stabilne przez co najmniej 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku i pod warunkiem, że AI byłaby odpowiednią terapią dla uczestnika.</p>	<p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p><u>Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe</u></p> <p>„(...)Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe występują często u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i obserwowano je w trakcie badań klinicznych produktu ORSERDU (...). Należy to wziąć pod uwagę przepisując produkt ORSERDU pacjentom z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.”</p>
Znane zaburzenia krwawienia, które w opinii Badacza uniemożliwiałyby podawanie fulwestrantu, jeśli byłoby to wybór SoC dla pacjenta.	Brak odniesienia w ChPL.
<p>Znana trudność w tolerowaniu leków doustnych lub stany, które mogą upośledzać wchłanianie leków doustnych, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niekontrolowane nudności lub wymioty (tj. CTCAE <math>\geq</math> stopień 3) pomimo leczenia przeciwwymiotnego,</li> <li>• trwająca niedrożność przewodu pokarmowego,</li> <li>• zaburzenia motoryki,</li> <li>• zaburzenia żołądkowo-jelitowe,</li> <li>• zespół złego wchłaniania,</li> <li>• <i>bypass</i> żołądka.</li> </ul>	Brak odniesienia w ChPL.
Niemożność lub niechęć do unikania leków na receptę, leków dostępnych bez recepty, suplementów diety/ziółowych (np. dziurawiec) i/lub żywności (np. grejpfrut, pomelo, owoce gwiazdziste, pomarańcze sewińskie i ich soki), które są umiarkowanymi/silnymi inhibitorami lub induktorami aktywności CYP3A4. Uczestnictwo będzie dozwolone, jeśli leki, suplementy i/lub żywność zostały odstawione na co najmniej 5 okresów półtrwania lub 14 dni (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy) przed przystąpieniem do badania i na czas jego trwania.	<p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie z inhibitorami CYP3A4</u></p> <p>„Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu ORSERDU z silnymi inhibitorami CYP3A4 (...)”</p>
Poważny zabieg chirurgiczny <28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Jakikolwiek współistniejący ciężki, ostry lub przewlekły stan medyczny/psychiatryczny/nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego produktu, lub mogą kolidować z przestrzeganiem procedur badania, lub interpretacji wyników badania i w ocenie Badacza sprawi, że uczestnik będzie nieodpowiedni do udziału w tym badaniu.	
Znana reakcja nadwrażliwości na leki chemicznie związanymi z elacestrantem lub ich substancjami pomocniczymi.	4.3 Przeciwwskazania „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...) Celuloza mikrokrystaliczna [E460], Celuloza mikrokrystaliczna silikonowana, Krospowidon [E1202], Magnezu stearynian [E470b], Krzemionka koloidalna [E551], Opadry II 85F105080 Blue zawierający alkohol poliwinylowy [E1203], tytanu dwutlenek [E171], makrogol [E1521], talk [E553b] i błękit brylantowy FCF, lak aluminiowy [E133]”
Znana nadwrażliwość na fulwestrant, anastrozol, letrozol lub eksemestan (lub na którąkolwiek z ich substancji pomocniczych), chyba że leczenie 1 z tych 4 opcji leczenia byłoby odpowiednią terapią.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnicy, którzy spełniają jakiegokolwiek przeciwwskazania, zgodnie z odpowiednim PI lub SmPC, dla dowolnego leku leku SOC, który badacz wybrałby dla tego uczestnika, gdyby uczestnik był randomizowany do grupy SOC.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Orserdu [dostęp: 02.11.2023], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 02.11.2023] i protokołu głównego badania rejestracyjnego [https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/31/NCT03778931/Prot\\_000.pdf](https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/31/NCT03778931/Prot_000.pdf) [dostęp: 02.11.2023].

#### Podsumowanie/wnioski:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Te kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL częściowo pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. W kryteriach włączenia do badania przedstawione zostały warunki dotyczące m.in. odpowiedniej czynności narządów wyrażonej poprzez wyniki badań laboratoryjnych. ChPL Orserdu nie odnosi się do określonych wyników badań laboratoryjnych, wskazuje jedynie zachowanie ostrożności w przypadku zaburzeń czynności narządów, tj. nerki czy wątroby. Kryteria wykluczenia, które nie zostały uwzględnione w ChPL to m.in.: choroba trzewna (ang. *visceral disease*), przerzuty do OUN lub objawowe przerzuty do węzłów chłonnych płucnych czy zaburzenia krwawienia.

## 5.5 Ocena jakości badań

### 5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego RAD1901-308.

**Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako:
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
<b>Ogólne ryzyko błędu</b>	<b>niskie</b>

### 5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano standardową opiekę (ang. *standard of care*, SoC), która obejmowała cztery opcje leczenia: fulwestrant, anastrozol, letrozol lub eksemestan.

Wszystkie ww. opcje leczenia są refundowane w Polsce w ramach<sup>17</sup>:

- refundacji aptecznej: letrozol, eksemestan, anastrozol;
- chemioterapii: fluwestrant;
- programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50): anastrozol, letrozol i eksemestan.

### 5.5.3. Opis punktów końcowych

#### Badanie RAD1901-308:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
  - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny u pacjentów ESR1-mut oraz wszystkich (ESR1-mut + ESR1-mut-nd).
- Jakości życia:
  - Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*, PRO): ocena HRQoL z użyciem kwestionariuszy EQ-5D-5L, EORTC QLQC30 i PRO-CTCAE u pacjentów ESR1-mut i wszystkich (ESR1-mut + ESR1-mut-nd).
- Wyleczenia: brak
- Bezpieczeństwa:
  - Bezpieczeństwo i tolerancja: AEs, SAEs, modyfikacje dawek, kliniczne parametry laboratoryjne, EKG, stan sprawności ECOG, parametry życiowe u pacjentów ESR1-mut i wszystkich (ESR1-mut + ESR1-mut-nd).
- Inne:
  - Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku

<sup>17</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [data dostępu: 16.01.2024].

- 
- braku progresji) oceniane przez IRC u pacjentów ESR1-mut oraz wszystkich (ESR1-mut + ESR1-mut-nd) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku braku progresji) w ocenie lokalnego badacza u pacjentów: ESR1, ESR1-mut-nd i wszystkich (ESR1-mut + ESR1-mut-nd);
  - Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR) w ocenie IRC oraz lokalnego badacza u pacjentów: ESR1, ESR1-mut-nd i wszystkich (ESR1-mut + ESR1-mut-nd);
  - Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) zdefiniowano jako czas od pierwszej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ocenie IRC oraz lokalnego badacza u pacjentów: ESR1, ESR1-mut-nd i wszystkich (ESR1-mut + ESR1-mut-nd);
  - Wskaźnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*, CBR) zdefiniowany jako odsetek pacjentów, u których potwierdzono odpowiedź całkowitą (CR) lub odpowiedź częściową (PR) w dowolnym momencie badania lub chorobę stabilną (SD) trwającą co najmniej 24 tygodnie (włącznie z ocenami choroby przeprowadzonymi do tygodnia przed zaplanowaną datą) w ocenie IRC oraz lokalnego badacza u pacjentów: ESR1, ESR1-mut-nd i wszystkich (ESR1-mut + ESR1-mut-nd).

#### 5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Orserdu.
- Brak istotnych statystycznie różnic dla wyników w analizie OS.

#### 5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia.
- Wysoki odsetek ocenzurowanych pacjentów. Brak wskazania kryteriów cenzurowania pacjentów w analizie przeżycia całkowitego (OS).
- Brak przedstawienia wyników dla poszczególnych opcji terapeutycznych w ramieniu komparatora, tj. fulwestrantu, letrozolu, anastrozolu i eksemestanu.

#### 5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

## 5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Orserdu u pacjentów kobiet po menopauzie i mężczyzn z zaawansowanym lub przerzutowym ER-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi, z mutacją ESR1, u których nastąpiła progresja, po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy. W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano standardową opiekę (ang. *standard of care*, SoC), która obejmowała cztery opcje leczenia: fulwestrant, anastrozol, letrozol lub eksemestan.

Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie otwarte. Ponadto brak jest dowodów wpływu interwencji na przeżycie pacjentów – brak istotnych statystycznie różnic dla wyników w analizie OS.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki skuteczności dla najistotniejszych punktów końcowych, zdefiniowanych w badaniu EMERALD (RAD1901-308, NCT03778931).

#### **Główne badanie rejestracyjne NCT03778931 (RAD1901-308, EMERALD)**

##### **Analiza przeżycia**

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) stanowiło kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu EMERALD. Szczegółowe dane dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Wyniki OS w badaniu EMERALD (data odcięcia: 02.09.2022)**

	Wszyscy pacjenci		Pacjenci ESR-dodatni	
	Elacestrant (N=239)	SoC (N=239)	Elacestrant (N=115)	SoC (N=113)
HR (95% CI)	0,912 (0,708; 1,175)		0,903 (0,629; 1,298)	
Wartość p	0,48		0,58	
Mediana OS (95%CI) [miesiące]	24,61 (20,67; 29,47)	22,57 (18,14; 28,88)	24,18 (20,53; 28,71)	23,49 (15,64; 29,90)
OS w 6. miesiącu [%]	93,01	84,87	92,79	84,36
OS w 12. miesiącu [%]	78,97	73,84	83,11	74,38
OS w 18. miesiącu [%]	64,65	57,33	69,09	53,27
OS w 24. miesiącu [%]	51,00	48,84	50,71	49,02

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Orserdu s. 122 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 02.11.2023].

Wyniki związane z przeżyciem całkowitym, tj. HR (Elacestrant vs SoC) w badaniu EMERALD nie osiągnęły istotności statystycznej, zarówno wśród wszystkich pacjentów ( $p=0,48$ ), jak i pacjentów z mutacją ESR ( $p=0,58$ ). W związku z tym, nie udowodniono, iż terapia elacestrantem wpływa na wydłużenie przeżycia w stosunku do przeżycia przy zastosowaniu terapii z wykorzystaniem komparatora.

Mediana OS w ramieniu interwencji wyniosła odpowiednio 24,61 miesiąca (95%CI: 20,67; 29,47) wśród wszystkich pacjentów włączonych do badania oraz 24,18 miesiąca (95%CI: 20,53; 28,71) wśród pacjentów chorujących na raka piersi z mutacją ESR. W ramieniu komparatora (wszyscy pacjenci) mediana OS była równa 22,57 miesiąca (95%CI: 18,14; 28,88). Wśród pacjentów z mutacją ESR leczonych komparatorem mediana OS wyniosła 23,49 miesiąca (95%CI: 15,64; 29,90). Należy zwrócić uwagę, iż różnica median OS w ramieniu interwencji i komparatora jest nie większa niż ok. 2 miesiące, natomiast w przypadku pacjentów ESR1mut - nie większa niż ok. 1 miesiąc.

Wskaźniki OS w 6. miesiącu stosowania elacestrantu wyniosły 93,01% (wszyscy pacjenci) oraz 92,79% (pacjenci ESR-dodatni). OS w 6. miesiącu przyjmowania standardowego leczenia (fulwestrant, anastrozol, letrozol lub eksemestan) był równy odpowiednio 84,87% i 84,36% u wszystkich chorych i chorych z potwierdzoną mutacją ESR. Wskaźnik OS w 24. miesiącu terapii ocenianą interwencją wśród wszystkich uczestników badania to 51%, a w podgrupie pacjentów z mutacją ESR 50,71%. W grupie komparatora w 24. miesiącu leczenia OS potwierdzono u 48,84%, a wśród chorujących na raka sutka z mutacją ESR 49,02%.

Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera obrazujące prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wśród wszystkich uczestników badania EMERALD oraz pacjentów z potwierdzoną mutacją ESR (Rysunek 2. i Rysunek 3.).

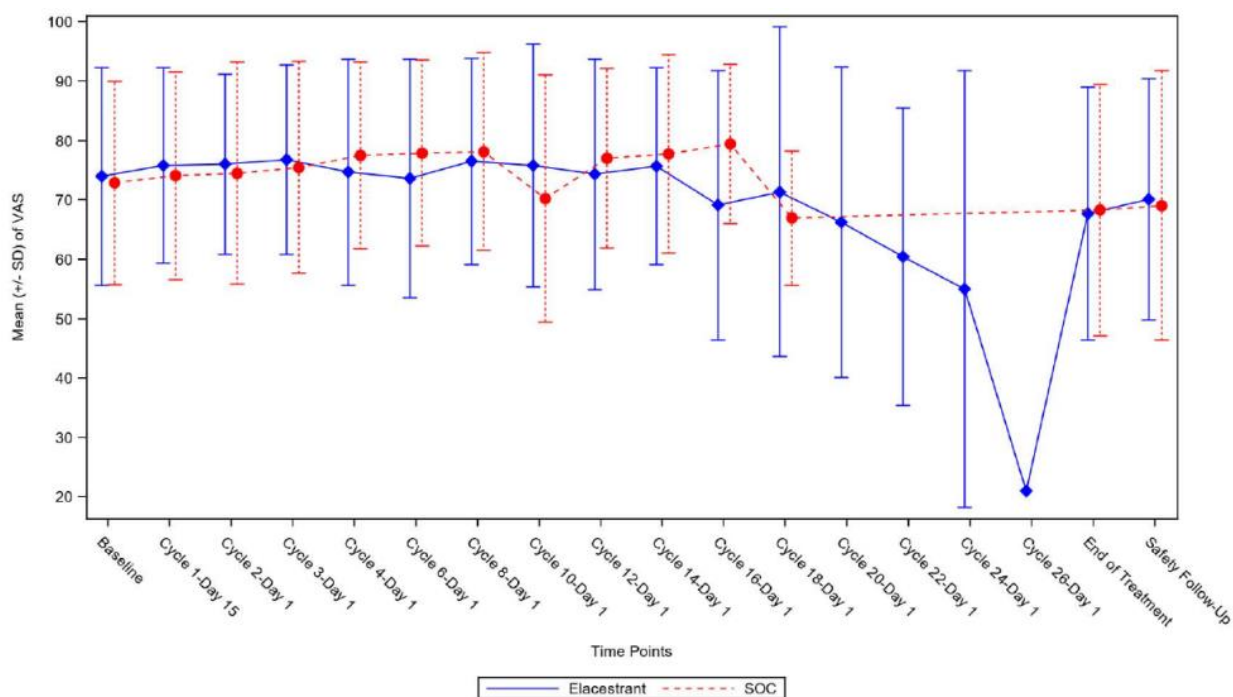


rejestracyjnego nie odnaleziono powodów cenzorowania pacjentów w analizie punktu końcowego jakim jest przeżycie całkowite.

## Analiza jakości życia

### Samooceńca stanu zdrowia pacjenta z zastosowaniem EQ VAS

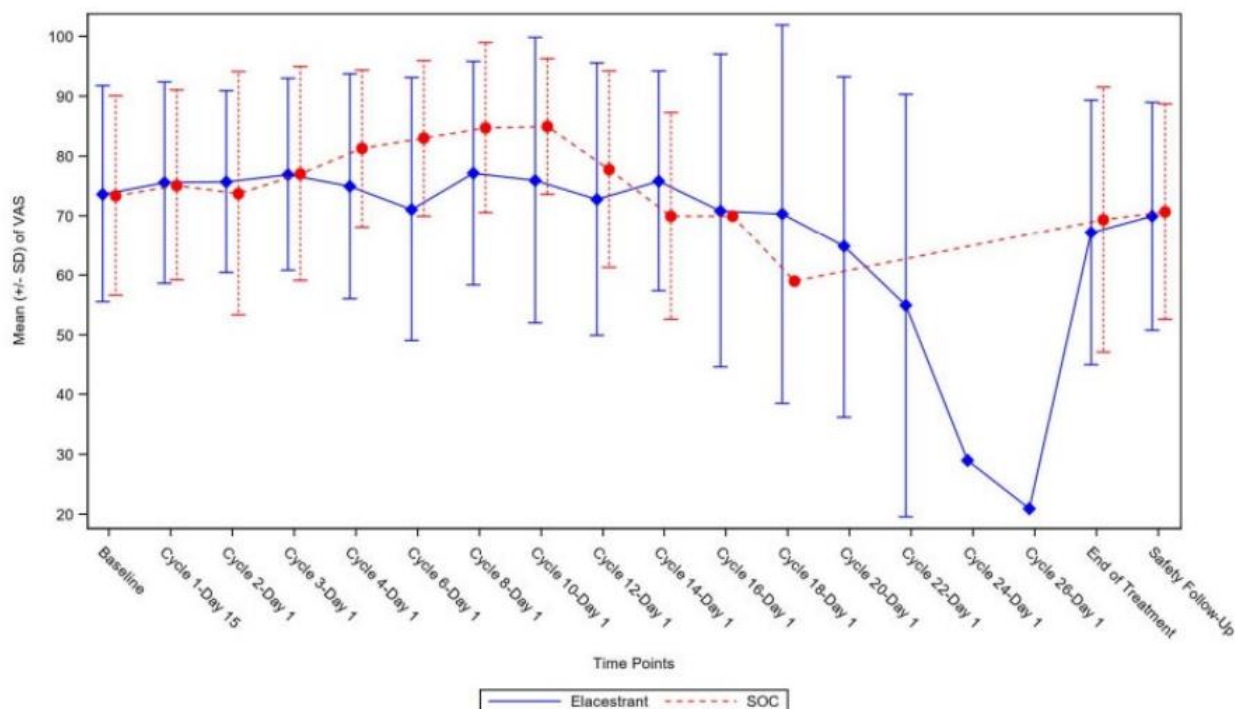
Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Orserdu odsetek wypełnienia przez pacjentów kwestionariusza EQ-5D-5L utrzymywał się na poziomie powyżej 70% do 1 dnia 2 cyklu, ale spadł poniżej 50% po wizycie w dniu 1 cyklu 4. EQ VAS rejestruje samoocенę stanu zdrowia pacjenta na pionowej wizualnej skali analogowej, gdzie punkty końcowe są oznaczone jako "Najlepszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić" i "Najgorszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić". Rysunek 4 przedstawia średnie wyniki ocen pacjentów w skali EQ VAS podczas kolejnych wizyt kontrolnych. Rysunek 5 obrazuje średnie oceny stanu zdrowia pacjentów chorujących na raka piersi z potwierdzoną mutacją ESR.



Rysunek 4. Oceny w skali EQ VAS w badaniu EMERALD, populacja ITT

Źródło: EPAR Orserdu s.131.





Rysunek 5. Oceny w skali EQ VAS, pacjenci ESR-dodatni w badaniu EMERALD, populacja ITT

Źródło: EPAR Orserdu s.132.

Wstępne dane dotyczące jakości życia, pochodzące z doniesień z *ESMO Breast Cancer Congress* autorstwa Cortes i in. z 2023 r.<sup>18</sup> wskazują, iż wyniki EORTC QLQ-C30 były podobne dla elacestrantu i SoC, bez różnic we wszystkich punktach czasowych zarówno dla skal funkcjonalnych, jak i objawowych. Jednak wyniki PRO-CTCAE wykazały, że mniej pacjentów otrzymujących elacestrant zgłaszało bardzo silne nudności (4,0% vs 14,3% do 6. cyklu) lub bardzo silne wymioty (9,1% vs 50% do 6. cyklu) w porównaniu z SoC. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic we wszystkich punktach czasowych w zakresie zdarzeń niepożądanych typowych dla pacjentów przyjmujących hormonoterapię, tj. zmęczenie, nudności, wymioty, bóle stawów i mięśni oraz uderzenia gorąca. Wyniki EQ-5D-5L były porównywalne w trakcie leczenia dla obu ramion badania, przy czym elacestrant wykazywał liczbowo lepsze wyniki w porównaniu z SoC w zakresie mobilności, samoopieki i zwykłych czynności. Podobne tendencje zaobserwowano w całej populacji objętej badaniem oraz u pacjentów z wykrywalnymi mutacjami receptora estrogenowego 1 (ESR1).

#### Czas do chemioterapii

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Orserdu, wśród wszystkich uczestników chemioterapia jako pierwsza terapia systemowa po przerwaniu leczenia została odnotowana u około połowy badanych. W grupie elacestrantu 114 (47,7%) pacjentów, a w grupie SOC 120 (50,0%) pacjentów otrzymało chemioterapię po przerwaniu leczenia. W populacji z mutacją ESR1 odsetek osób otrzymujących chemioterapię po przerwaniu leczenia wynosił 43,5% i 52,2%, odpowiednio w ramieniu elacestrantu i SOC.

Średni czas do chemioterapii w grupach elacestrantu i SOC wynosił odpowiednio 111,0 (SD: 70,14) dni i 97,8 (SD: 67,14) dni. U pacjentów z mutacją ESR1 czas do chemioterapii wynosił 105,8 (SD: 63,04) dni w grupie elacestrantu i 102,8 (SD: 71,31) dni w grupie SOC. U pacjentów z ESR1-mut-nd czas do chemioterapii wynosił 115,0 (SD: 75,46) dni w grupie elacestrantu i 92,9 (SD: 63,36) dni w grupie SOC. Niektórzy pacjenci mogli otrzymać terapię inną niż chemioterapia jako pierwszą terapię po badaniu. Mediana czasu od randomizacji do pierwszej nowej terapii przeciwnowotworowej w całej populacji wynosił 92,0 dni w ramieniu elacestrantu i 77,5 dnia w ramieniu SOC.

#### **Analiza zastępczych punktów końcowych**

##### Przeżycie wolne od progresji oszacowane przez IRC

<sup>18</sup> J.Cortes et al., 1880 - EMERALD trial analysis of patient-reported outcomes (PROs) in patients with ER+/HER2\_ advanced or metastatic breast cancer (mBC) comparing oral elacestrant vs standard of care (SoC) endocrine therapy, *Ann. Oncol.* (2023) 8 (1suppl\_4): 101223-101223. 10.1016/esmoop/esmoop101223.

Przeżycie wolne od progresji stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy w głównym badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Orserdu. Tabela 13. obrazuje wybrane wyniki związane z przeżyciem wolnym od progresji z głównego badania rejestracyjnego.

**Tabela 13. Wyniki PFS w badaniu EMERALD, oszacowanie IRC**

	Wszyscy pacjenci		Pacjenci ESR-dodatni	
	Elacestrant (N=239)	SoC (N=239)	Elacestrant (N=239)	SoC (N=239)
HR (95%CI)	0,697 (0,552; 0,880)		0,546 (0,387; 0,768)	
Wartość p	0,0018		0,0005	
Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	2,79 (1,94; 3,78)	1,91 (1,87; 2,10)	3,78 (2,17; 7,26)	1,87 (1,87; 2,14)
Śmierć przed progresją [n(%)]	5 (2,1)	6 (2,5)	3 (2,6)	1 (0,9)
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w 3. miesiącu (95% CI) [%]	49,75 (42,85; 56,65)	39,29 (32,28; 46,31)	55,93 (45,80; 66,05)	39,55 (29,44; 49,65)
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w 6. miesiącu (95% CI) [%]	34,32 (27,16; 41,47)	20,38 (14,09; 26,67)	40,76 (30,10; 51,43)	19,14 (10,52; 27,76)
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w 12. miesiącu (95% CI) [%]	22,32 (15,24; 29,40)	9,42 (4,02; 14,81)	26,76 (16,17; 37,36)	8,19 (1,26; 15,12)
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w 18. miesiącu (95% CI) [%]	6,82 (9,02; 24,62)	—	24,33 (13,68; 34,98)	—

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Orserdu s. 118-119 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 03.11.2023].

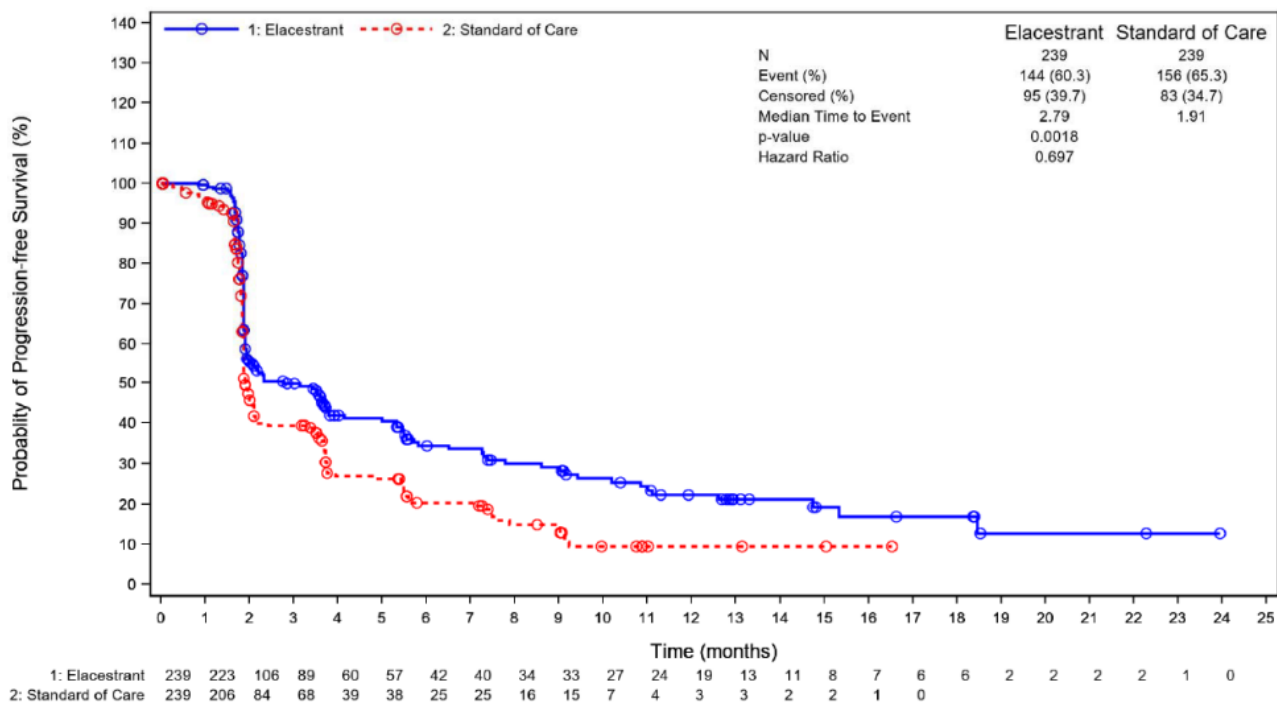
Wyniki związane z przeżyciem wolnym od progresji, tj. HR (Elacestrant vs SoC) w badaniu EMERALD osiągnęły istotność statystyczną, zarówno wśród wszystkich pacjentów, jak i pacjentów z mutacją ESR. HR w całej populacji wyniósł 0,697 ( $p=0,0018$ ), a wśród pacjentów z mutacją ESR HR był równy 0,546 ( $p=0,0005$ ). Wyniki wskazują zatem na istotną statystycznie różnicę PFS w zakresie wskaźnika HR.

Mediana PFS w ramieniu interwencji była równa 2,79 miesiąca (95%CI: 1,94; 3,78), a w ramieniu komparatora 1,91 miesiąca (95%CI: 1,87; 2,10). W subpopulacji pacjentów z mutacją ESR mediana PFS wśród osób przyjmujących elacestrant była równa 3,78 miesiąca (95%CI: 2,17; 7,26), a wśród pacjentów przyjmujących standardową hormonoterapię 1,87 miesiąca (95%CI: 1,87; 2,14).

Prawdopodobieństwo PFS w 3. miesiącu leczenia z wykorzystaniem ocenianej interwencji było równe odpowiednio 49,75% (wszyscy pacjenci) i 55,93% (pacjenci z ESR). W ramieniu komparatora prawdopodobieństwo PFS wyniosło 39,29%, a w subpopulacji chorych na raka piersi z mutacją ESR – 39,55%. W 18. miesiącu prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w ramieniu elacestrantu, wśród wszystkich pacjentów oraz subpopulacji z ESR, wyniosło odpowiednio 6,82% i 24,33%. W grupie komparatora nie potwierdzono prawdopodobieństwa PFS w 18. miesiącu.

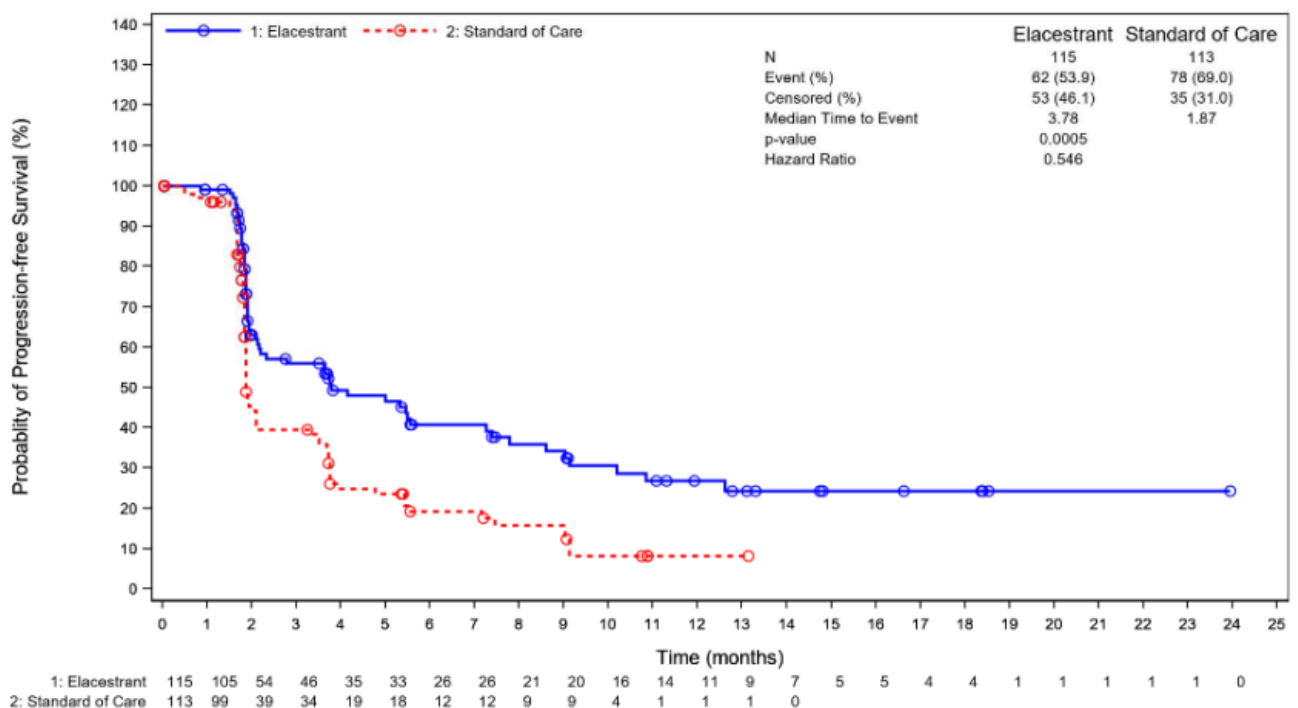
Ponadto w badaniu odnotowano 5 przypadków zgonu przed progresją w ramieniu elacestrantu oraz 6 przypadków zgonu przed progresją w ramieniu komparatora.

Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera obrazujące prawdopodobieństwo PFS wśród wszystkich uczestników badania EMERALD oraz pacjentów z potwierdzoną mutacją ESR (Rysunek 6 i Rysunek 7).



Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS, populacja ITT

Źródło: EPAR Orserdu s.117.



Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS, pacjenci ESR-dodatni, populacja ITT

Źródło: EPAR Orserdu s.117.

Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) oszacowany przez IRC

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi oceniany był w populacji z możliwością oceny odpowiedzi (ang. *Response-Evaluable Population*, RE). Populacja RE obejmowała wszystkich uczestników ITT, którzy mieli mierzalną

chorobę, tj. co najmniej 1 zmianę docelową, podczas oceny wstępnej (ang. *baseline*) i co najmniej 1 ocenę RECIST po ocenie wstępnej dowolnej zmiany (docelowej lub niedocelowej) lub u których wystąpiła nowa zmiana.

**Tabela 14. Wyniki potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi w badaniu EMERALD, populacja RE**

	Wszyscy pacjenci		Pacjenci ESR-dodatni	
	Elacestrant (N=179)	SoC (N=182)	Elacestrant (N=85)	SoC (N=86)
ORR n (%)	8 (4,5)	8 (4,4)	6 (7,1)	4 (4,7)
(95%CI)	(1,95; 8,62)	(1,92; 8,48)	(2,63; 14,73)	(1,28; 11,48)
CR n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PR n (%)	8 (4,5)	8 (4,4)	6 (7,1)	4 (4,7)
SD ≥ 6 miesięcy	75 (41,9)	55 (30,2)	42 (49,4)	22 (25,6)
PD	89 (49,7)	110 (60,4)	32 (37,6)	55 (64,0)

SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*);

PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Orserdu s. 129-130 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 03.11.2023].

Obiektywna odpowiedź została potwierdzona u 8 pacjentów w ramieniu interwencji (4,5%) i ramieniu komparatora (4,4%). W subpopulacji pacjentów z potwierdzoną mutacją ESR odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 7,1% w grupie przyjmującej elacestrant i 4,7% w grupie przyjmujących hormonoterapię SoC. W badaniu nie odnotowano żadnej całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Stabilna choroba w okresie równym lub dłuższym niż 6 miesięcy została potwierdzona u odpowiednio 41,9% i 49,4% wszystkich uczestników badania i pacjentów ESR dodatnich ramienia interwencji. W ramieniu komparatora stabilna choroba została odnotowana u 30,2% oraz u 25,6% subpopulacji chorych na raka piersi z mutacją ESR. 49,7% osób w ramieniu interwencji oraz 60,4% osób w ramieniu komparatora doświadczyło progresji choroby.

Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) oszacowany przez IRC

Wskaźnik korzyści klinicznej oceniany był w populacji CBE (ang. *Clinical-Benefit-Evaluable Population*). Populacja CBE obejmowała wszystkich uczestników ITT, którzy mieli mierzalną i/lub możliwą do oceny zmianę na początku badania i co najmniej 1 ocenę RECIST na dowolnej zmianie (docelowej lub niedocelowej) i/lub u których wystąpiła nowa zmiana.

**Tabela 15. Wskaźnik korzyści klinicznej w badaniu EMERALD, populacja CBE**

	Wszyscy pacjenci		Pacjenci ESR-dodatni	
	Elacestrant (N=228)	SoC (N=215)	Elacestrant (N=108)	SoC (N=104)
CBR n (%)	42 (18,4)	29 (13,5)	26 (24,1)	12 (11,5)
(95%CI)	(13,61; 24,07)	(9,22; 18,79)	(16,37; 33,25)	(6,11; 19,29)
CR n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PR n (%)	8 (3,5)	8 (3,7)	6 (5,6)	4 (3,8)
SD ≥ 24 tygodnie	34 (14,9)	21 (9,8)	20 (18,5)	8 (7,7)
PD	128 (56,1)	140 (65,1)	53 (49,1)	72 (69,2)

CBR – wskaźnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*);

SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*);

PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Orserdu s. 130 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 03.11.2023].

Korzyść kliniczna została stwierdzona u 42 (18,4%) pacjentów ramienia interwencji oraz u 29 (13,5%) pacjentów ramienia komparatora. W subpopulacji chorych z potwierdzoną mutacją ESR CBR był równy odpowiednio 24,1% i 11,5% w ramieniu elacestrantu i standardowej hormonoterapii. U żadnego z pacjentów badania nie potwierdzono odpowiedzi całkowitej. Częściowa odpowiedź została odnotowana u 8 pacjentów w ramieniu interwencji (3,5%) i u 8 pacjentów komparatora (3,7%). Wśród chorych z mutacją ESR przyjmujących elacestrant odpowiedź częściowa stanowiła 5,6% (n=6), a wśród przyjmujących standardową hormonoterapię 3,8% (n=4).

Zgodnie z EPAR Orserdu, wyniki zarówno ORR, jak i CBR nie wykazały istotnych statystycznie różnic między ramionami leczenia w żadnej populacji.

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

### **Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR**

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla proponowanej dawki rejestracyjnej elacestrantu wynoszącej 400 mg QD zarówno dla badań fazy I (RAD1901-105 i RAD1901-106), jak i III (RAD1901-308) oddzielnie, ze względu na fakt, że pacjenci włączeni do badań fazy I mieli bardziej zaawansowaną chorobę, leczenie wstępne było bardziej intensywne i dodatkowo, 40 uczestników otrzymało preparat w kapsułkach.

#### Zdarzenia niepożądane

**Tabela 16. Zestawienie TEAEs w badaniu 308 (data odcięcia: 08.07.2022)**

	Wszyscy pacjenci		Pacjenci ESR-dodatni	
	Elacestrant (N=237)	SoC (N=230)	Elacestrant (N=115)	SoC (N=106)
Liczba pacjentów z co najmniej 1 TEAE	218 (92,0)	198 (86,1)	105 (91,3)	92 (86,8)
Jakiegokolwiek TR TEAE	150 (63,3)	100 (43,5)	71 (61,7)	49 (46,2)
TEAE 3./4. stopnia	64 (27,0)	49 (21,3)	32 (27,8)	23 (21,7)
TR TEAE 3./4. stopnia	17(7,2)	7 (3,0)	10 (8,7)	5 (4,7)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAEs	29 (12,2)	25 (10,9)	14 (12,2)	12 (11,3)
Jakiegokolwiek ciężkie TR TEAE	3 (1,3)	0	2 (1,7)	0
TR TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia	8 (3,4)	2 (0,9)	5 (4,3)	2 (1,9)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 10.10.2023], s. 182-183.

W ramieniu interwencji w głównym badaniu rejestracyjnym 92% badanych zgłosiło TEAE. Najczęstszymi zgłaszanymi TEAE były: zaburzenia przewodzenia pokarmowego (65,4%), zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (44,7%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (37,6%) oraz nieprawidłowości badań laboratoryjnych (34,2%).

Spośród TEAE związanych z zaburzeniami przewodzenia pokarmowego w ramieniu interwencji najczęstszymi były mdłości (35% vs. 18,8% w ramieniu porównawczym) oraz wymioty (19% vs. 8,3% w ramieniu porównawczym). Inne często ( $\geq 10\%$ ) obserwowane zdarzenia niepożądane obejmowały: zmniejszenie apetytu, ból pleców, bóle stawów, biegunkę, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST), zaparcia, ból głowy, uderzenia gorąca i niestrawność. TEAE ze strony przewodzenia pokarmowego, z wyjątkiem biegunki, były zgłaszane częściej w przypadku ramienia interwencji niż w przypadku ramienia porównawczego. Częstość występowania innych TEAE były generalnie tego samego rzędu wielkości w obu ramionach badania.

**Tabela 17. TEAEs w populacji bezpieczeństwa (data odcięcia: 06.09.2021)**

Klasyfikacja układów i narządów	Badania 005 i 006	Badanie 308	
	Elacestrant 400 mg (tabletki/kapsułki) (n=64)	Elacestrant 400 mg tabletki (n=237)	SOC (n=229)
Uczestnicy z jakimkolwiek TEAEs	61 (95,3)	218 (92,0)	197 (86,0)
Zaburzenia przewodzenia pokarmowego	55 (85,9)	155 (65,4)	78 (34,1)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	34 (53,1)	89 (37,6)	89 (38,9)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	12 (18,8)	42 (17,7)	23 (10,0)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	31 (48,4)	106 (44,7)	102 (44,5)
Badania laboratoryjne	34 (53,1)	81 (34,2)	81 (35,4)
Zaburzenia układu nerwowego	25 (39,1)	55 (23,2)	56 (24,5)

Klasyfikacja układów i narządów	Badania 005 i 006	Badanie 308	
	Elacestrant 400 mg (tabletki/kapsułki) (n=64)	Elacestrant 400 mg tabletki (n=237)	SOC (n=229)
Zaburzenia naczyń krwionośnych	14 (21,9)	33 (13,9)	23 (10,0)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	13 (20,3)	41 (17,3)	30 (13,1)
Zaburzenia psychiatryczne	13 (20,3)	34 (14,3)	26 (11,4)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	23 (35,9)	46 (19,4)	37 (16,2)
Infekcje i infestacje	21 (32,8)	43 (18,1)	33 (14,4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	14 (21,9)	45 (19,0)	24 (10,5)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 10.10.2023], s. 173-175.

Najczęściej zgłaszanymi TEAE związanymi z leczeniem w przypadku elacestrantu były zdarzenie żołądkowo-jelitowe, głównie nudności (25%) i wymioty (11%), a ich częstość była wyższa niż w przypadku ramienia SOC. Często zgłaszanym TR TEAE było także zmęczenie (11%). Najczęstszym TEAE związanym z leczeniem fulwestrantem były nudności (8,7%), zmęczenie (8,1%) i ból w miejscu wstrzyknięcia (8,1%). Z kolei dla AI były to nudności (8,8%), zmniejszony apetyt (8,8%) i zmęczenie (7,4%). Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej były zgłaszane częściej w ramieniu komparatora niż w ramieniu interwencji (17,9% vs. 7,6%).

**Tabela 18. TEAEs związane z leczeniem w populacji bezpieczeństwa (data odcięcia: 06.09.2021)**

Klasyfikacja układów i narządów	Badania 005 i 006	Badanie 308	
	Elacestrant 400 mg (tabletki/kapsułki) (n=64)	Elacestrant 400 mg tabletki (n=237)	SOC (n=229)
Uczestnicy z jakimkolwiek TEAEs	56 (87,5)	150 (63,3)	100 (43,7)
Zaburzenia przewodu pokarmowego	46 (71,9)	102 (43,0)	29 (12,7)
Nudności	30 (46,9)	60 (25,3)	20 (8,7)
Wymioty	16 (25,0)	26 (11,0)	6 (2,6)
Biegunka	6 (9,4)	18 (7,6)	8 (3,5)
Niestrawność	21 (32,8)	14 (5,9)	2 (0,9)
Ból brzucha	2 (3,1)	4 (1,7)	4 (1,7)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	10 (15,6)	43 (18,1)	42 (18,3)
Zmęczenie	8 (12,5)	26 (11,0)	18 (7,9)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	0	0	13 (5,7)
Zaburzenia naczyń krwionośnych	9 (14,1)	23 (9,7)	14 (6,1)
Uderzenia gorąca	8 (12,5)	23 (9,7)	14 (6,1)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6 (9,4)	19 (8,0)	7 (3,1)
Zmniejszony apetyt	6 (9,4)	18 (7,6)	7 (3,1)
Zaburzenia układu nerwowego	10 (15,6)	17 (7,2)	15 (6,6)
Ból głowy	5 (7,8)	10 (4,2)	10 (4,4)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	4 (6,3)	18 (7,6)	41 (17,9)
Bóle stawów	3 (4,7)	9 (3,8)	18 (7,9)
Ból mięśni	2 (3,1)	2 (0,8)	12 (5,2)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 10.10.2023], s. 175-176

#### Poważne zdarzenia niepożądane/zgony

Częstość występowania SAE była porównywalna w przypadku elacestrantu i SOC (12,2% vs, 10,9%). Poważne TEAE związane z leczeniem wystąpiły tylko w ramieniu elacestrantu w badaniu 308 (1,3%). Jedynym poważnym

TEAE związanym z leczeniem zgłoszonym u więcej niż jednego uczestnika były nudności (n=2, 0,8%). SAEs związane z leczeniem w badaniach fazy I obejmowały jednego uczestnika z ostrą niewydolnością wątroby (elacestrant 400 mg tabletki) i jednego uczestnika z zatorowością płucną i dusznością (elacestrant 400 mg kapsułki).

**Tabela 19. Poważne TEAEs w populacji bezpieczeństwa (data odcięcia: 06.09.2021)**

Klasyfikacja układów i narządów	Badania 005 i 006	Badanie 308	
	Elacestrant 400 mg (tabletki/kapsułki) (n=64)	Elacestrant 400 mg tabletki (n=237)	SOC (n=229)
Uczestnicy z jakimkolwiek poważnym TEAEs	15 (23,4)	29 (12,2)	25 (10,9)
Zaburzenia przewodu pokarmowego	2 (3,1)	6 (2,5)	3 (1,3)
Infekcje i infestacje	4 (6,3)	3 (1,3)	9 (3,9)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 (3,1)	4 (1,7)	1 (0,4)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	0	5 (2,1)	2 (0,9)
Zaburzenia kardiologiczne	0	1 (0,4)	3 (1,3)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 (4,7)	4 (1,7)	2 (0,9)
Badania laboratoryjne	0	1 (0,4)	2 (0,9)
Zaburzenia układu nerwowego	4 (6,3)	4 (1,7)	5 (2,2)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0	0	2 (0,9)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 10.10.2023]. s. 178

Podsumowanie TEAE zakończonych zgonem przedstawiono w tabeli poniżej, Ogólnie częstość występowania była niska: 1,7% (n=4) uczestników miało TEAE zakończony zgonem w ramieniu elacestrantu, w porównaniu do 2,6% (n=6) w ramieniu SOC. Żaden z przypadków zgonu nie został oceniony przez badacza jako związany z badanym lekiem.

**Tabela 20. TEAE zakończone zgonem w populacji bezpieczeństwa (data odcięcia: 06.09.2021)**

Klasyfikacja układów i narządów	Badania 005 i 006	Badanie 308	
	Elacestrant 400 mg (tabletki/kapsułki) (n=64)	Elacestrant 400 mg tabletki (n=237)	SOC (n=229)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0	1 (0,4)	0
Zaburzenia kardiologiczne	0	1 (0,4)	2 (0,9)
Infekcje i infestacje	0	2 (0,8)	2 (0,9)
Zaburzenia przewodu pokarmowego	0	0	1 (0,4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 (3,1)	0	0
Zaburzenia układu nerwowego	0	0	1 (0,4)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 10.10.2023]. s. 177

#### Przerwanie leczenia/redukcja dawki

Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia była niska (6,3% elacestrant vs 4,4% SOC). W przypadku elacestrantu najczęściej zgłaszanym TEAE były nudności (1,3%).

Łącznie 15,2% pacjentów w ramieniu elacestrantu miało przerwy w leczeniu z powodu TEAE. Najczęściej zgłaszanymi TEAE prowadzącymi do przerwy były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (5,1%), a najczęściej zgłaszanymi TEAE ze strony przewodu pokarmowego były nudności (3,4%), ból brzucha w górnej części i wymioty (po 1,3%). Przerwy w dawkowaniu obserwowano rzadziej w ramieniu porównawczym (fulwestrant: 3,1%, AI: 10,3%).

TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u 3,0% pacjentów w ramieniu interwencji i u żadnego pacjenta w ramieniu komparatora. Najczęściej zgłaszane TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki występowały w grupie obejmującej zaburzenia żołądkowo-jelitowe (2,1%), a najczęściej zgłaszanym TEAE ze strony przewodu pokarmowego były nudności (1,7%).

### **Informacje z ChPL**

#### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Do najczęściej występujących ( $\geq 10\%$ ) działań niepożądanych podczas leczenia produktem ORSERDU należały: nudności, zwiększone stężenie trójglicerydów, zwiększone stężenie cholesterolu, wymioty, zmęczenie, niestrawność, biegunka, zmniejszone stężenie wapnia, ból pleców, zwiększone stężenie kreatyniny, ból stawów, zmniejszone stężenie sodu, zaparcia, ból głowy, uderzenia gorąca, ból brzucha, niedokrwistość, zmniejszone stężenie potasu i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej. Do najczęściej występujących działań niepożądanych elacestrantu stopnia  $\geq 3$ . ( $\geq 2\%$ ) należały: nudności (2,7%), zwiększona aktywność AspAT (2,7%), zwiększona aktywność AlAT (2,3%), niedokrwistość (2%), ból pleców (2%) i ból kości (2%).

Do ciężkich działań niepożądanych zgłaszanych u  $\geq 1\%$  pacjentów należały: nudności, duszność i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Do działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia u  $\geq 1\%$  pacjentów należały: nudności i zmniejszenie łaknienia.

Do działań niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki u  $\geq 1\%$  pacjentów należały nudności.

Do działań niepożądanych prowadzących do przerwania podawania leku u  $\geq 1\%$  pacjentów należały: nudności, ból brzucha, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, wymioty, wysypka, ból kości, zmniejszenie łaknienia, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i biegunka.

#### **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Działania niepożądane przedstawione poniżej odzwierciedlają ekspozycję na elacestrant u 301 pacjentów z rakiem piersi w trzech otwartych badaniach klinicznych (RAD1901-105, RAD1901-106 i RAD1901-308), w których pacjenci otrzymywali elacestrant w monoterapii w dawce 400 mg raz na dobę. Częstość występowania działań niepożądanych oparta jest na częstościach działań niepożądanych z jakiegokolwiek przyczyny, stwierdzonych u pacjentów otrzymujących elacestrant w zalecanej dawce i zgodnie ze wskazaniem, natomiast częstości dotyczące zmian w wynikach badań laboratoryjnych oparte są na pogorszeniu w stosunku do punktu początkowego o co najmniej jeden stopień i zmianę w kierunku stopnia  $\geq 3$ . Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 85 dni (zakres: 5 do 1288 dni).

Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych opiera się na częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze wszystkich przyczyn, przy czym część zdarzeń związanych z działaniem niepożądany może mieć przyczyny inne niż lek, takie jak choroba, inne leki lub przyczyny niepowiązane.

Działania niepożądane wymieniono według następującej klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych zgodnie z wytycznymi Rady ds. Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (CIOMS): bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 21. Działania niepożądane u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi leczonych elacestrantem w monoterapii w dawce 345 mg**

Klasyfikacja układów i narządów	Elacestrant N=301	
	Częstość	Reakcja niepożądana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
	Często	Zmniejszenie liczby limfocytów
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsensowność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy, omdlenia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca*



	Niezbyt często	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność, kaszel*
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, ból brzucha*, niestrawność*
	Często	Ból jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Ostra niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórne	Często	Wysypka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów, ból pleców
	Często	Ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej*, ból kości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
	Często	Oslabienie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie stężenia cholesterolu, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie stężenia wapnia, zwiększenie stężenia kreatyniny, zmniejszenie stężenia sodu, zmniejszenie stężenia potasu
	Często	Zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi

\*Częstość odnosi się do grupy podobnych terminów.

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji narządów i układów oraz zgodnie z malejącą częstością.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Orserdu [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160176/anx\\_160176\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160176/anx_160176_pl.pdf) [dostęp: 13.11.2023].

### Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>19</sup>, na dzień 16.01.2024 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Orserdu.

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS)<sup>20</sup> na dzień 16.01.2024 r., odnotowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Orserdu, zidentyfikowano 1 670 przypadków działań niepożądanych, z czego 684 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 128 zgony). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podania (875), w tym: zmęczenie (299), śmierć (125) i progresja choroby (199);
- zaburzeń przewodzenia pokarmowego (686), wśród których: nudności (395), wymioty (164) i biegunka (130).

W bazie EudraVigilance<sup>21</sup> do dnia 16.01.2024 r., odnotowano 1 097 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem substancji czynnej elacestrant i dotyczyły one:

- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podania (734);
- zaburzeń przewodzenia pokarmowego (291);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (203);
- procedury chirurgiczne i medyczne (178).

W bazie VigiAccess<sup>22</sup> prowadzonej przez WHO, w dniu 16.01.2024 r., odnotowano 1 595 przypadków działań niepożądanych leku Orserdu:

- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podania (813), wśród których: zmęczenie (271), śmierć (121), progresja choroby (177) i ból (83);
- zaburzeń przewodzenia pokarmowego (636), wśród których: nudności (366), wymioty (152) i biegunka (116).

## 6.3 Podsumowanie siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności:

<sup>19</sup> URPL <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 16.01.2024].

<sup>20</sup> FDA FAERS <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 16.01.2024].

<sup>21</sup> EudraVigilance <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 16.01.2024].

<sup>22</sup> WHO VigiAccess <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 16.01.2024].

---

Wyniki związane z przeżyciem całkowitym, tj. HR (Elacestrant vs SoC) nie osiągnęły istotności statystycznej, zarówno wśród wszystkich pacjentów ( $p=0,48$ ), jak i pacjentów z mutacją ESR ( $p=0,58$ ). W związku z tym, nie udowodniono, iż terapia elacestrantem wpływa na wydłużenie przeżycia w stosunku do przeżycia przy zastosowaniu terapii z wykorzystaniem komparatora. Mediana OS w ramieniu interwencji wyniosła odpowiednio 24,61 miesiąca wśród wszystkich pacjentów włączonych do badania oraz 24,18 miesiąca wśród pacjentów z mutacją ESR. W ramieniu komparatora (wszyscy pacjenci) mediana OS była równa 22,57 miesiąca (95%CI: 18,14; 28,88). Wśród pacjentów z mutacją ESR leczonych komparatorem mediana OS wyniosła 23,49 miesiąca (95%CI: 15,64; 29,90). Różnica median OS w ramieniu interwencji i komparatora jest nie większa niż ok. 2 miesiące, natomiast w przypadku pacjentów ESR1mut - nie większa niż ok. 1 miesiąc. Wskaźnik OS w 24. miesiącu terapii ocenianą interwencją wśród wszystkich uczestników badania to 51%, a w podgrupie pacjentów z mutacją ESR 50,71%. W grupie komparatora w 24. miesiącu leczenia OS potwierdzono u 48,84%, a wśród chorujących na raka sutka z mutacją ESR 49,02%.

Wstępne dane dotyczące jakości życia, pochodzące z doniesień z *ESMO Breast Cancer Congress* wskazują, iż wyniki EORTC QLQ-C30 były podobne dla elacestrantu i SoC, bez różnic we wszystkich punktach czasowych zarówno dla skal funkcjonalnych, jak i objawowych. Jednak wyniki PRO-CTCAE wykazały, że mniej pacjentów otrzymujących elacestrant zgłaszało bardzo silne nudności (4,0% vs 14,3% do 6. cyklu) lub bardzo silne wymioty (9,1% vs 50% do 6. cyklu) w porównaniu z SoC. Wyniki EQ-5D-5L były porównywalne w trakcie leczenia dla obu ramion badania, przy czym elacestrant wykazywał liczbowo lepsze wyniki w porównaniu z SoC w zakresie mobilności, samoopieki i zwykłych czynności. Podobne tendencje zaobserwowano w całej populacji objętej badaniem oraz u pacjentów z wykrywalnymi mutacjami ESR1. W grupie elacestrantu 47,7% pacjentów, a w grupie SoC 50,0% pacjentów otrzymało chemioterapię po przerwaniu leczenia. W populacji z mutacją ESR1 odsetek osób otrzymujących chemioterapię po przerwaniu leczenia wynosił 43,5% i 52,2%, odpowiednio w ramieniu elacestrantu i SOC. Średni czas do chemioterapii w grupach elacestrantu i SOC wynosił odpowiednio 111,0 dni i 97,8 dni. U pacjentów z mutacją ESR1 czas do chemioterapii wynosił 105,8 dni w grupie elacestrantu i 102,8 dni w grupie SOC. Mediana czasu od randomizacji do pierwszej nowej terapii przeciwnowotworowej w całej populacji wynosił 92,0 dni w ramieniu elacestrantu i 77,5 dnia w ramieniu SOC.

Wyniki związane z przeżyciem wolnym od progresji, tj. HR (Elacestrant vs SoC) osiągnęły istotność statystyczną, zarówno wśród wszystkich pacjentów, jak i pacjentów z mutacją ESR. HR w całej populacji wyniósł 0,697 ( $p=0,0018$ ), a wśród pacjentów z mutacją ESR HR był równy 0,546 ( $p=0,0005$ ). W badaniu rejestracyjnym wyniki wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie PFS pomiędzy ramieniem elacestrantu, a standardową hormonoterapią. Mediana PFS w ramieniu interwencji była równa 2,79 miesiąca, a w ramieniu komparatora 1,91 miesiąca. W subpopulacji pacjentów z mutacją ESR mediana PFS wśród osób przyjmujących elacestrant była równa 3,78 miesiąca, a wśród pacjentów przyjmujących standardową hormonoterapię 1,87 miesiąca. W 18. miesiącu prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w ramieniu elacestrantu, wśród wszystkich pacjentów oraz subpopulacji z ESR, wyniosło odpowiednio 6,82% i 24,33%. W grupie komparatora nie potwierdzono prawdopodobieństwa PFS w 18. miesiącu.

Obiektywna odpowiedź została potwierdzona u 4,5% pacjentów w ramieniu interwencji i 4,4% w ramieniu komparatora. W subpopulacji pacjentów z potwierdzoną mutacją ESR odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 7,1% w grupie przyjmującej elacestrant i 4,7% w grupie przyjmujących hormonoterapię SoC. W badaniu nie odnotowano żadnej odpowiedzi całkowitej. Stabilna choroba w okresie równym lub dłuższym niż 6 miesięcy została potwierdzona u odpowiednio 41,9% i 49,4% wszystkich uczestników badania i pacjentów ESR dodatnich ramienia interwencji. W ramieniu komparatora stabilna choroba została odnotowana u 30,2% oraz u 25,6% subpopulacji chorych na raka piersi z mutacją ESR.

Korzyść kliniczna została stwierdzona u 42 (18,4%) pacjentów ramienia interwencji oraz u 29 (13,5%) pacjentów ramienia komparatora. W subpopulacji chorych z potwierdzoną mutacją ESR CBR był równy odpowiednio 24,1% i 11,5% w ramieniu elacestrantu i standardowej hormonoterapii. Częściowa odpowiedź została odnotowana u 3,5% pacjentów w ramieniu interwencji i 3,7% w ramieniu komparatora. Wśród osób chorych na raka piersi z mutacją ESR przyjmujących elacestrant odpowiedź częściowa stanowiła 5,6%, a wśród przyjmujących standardową hormonoterapię 3,8%.

#### Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

W ramieniu interwencji, w głównym badaniu rejestracyjnym, 92% badanych zgłosiło TEAE. Najczęstszymi zgłaszanymi TEAE były: zaburzenia przewodzenia pokarmowego (65,4%), zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (44,7%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (37,6%) oraz badania laboratoryjne (34,2%).

Najczęściej zgłaszanymi TEAE związanymi z leczeniem w przypadku elacestrantu były zdarzenia żołądkowo-jelitowe, głównie nudności (25%) i wymioty (11%), a ich częstość była wyższa niż w przypadku ramienia SOC. Często zgłaszanym TR TEAE było także zmęczenie (11%). Najczęstszym TEAE związanym z leczeniem

---

fulwestrantem były nudności (8,7%), zmęczenie (8,1%) i ból w miejscu wstrzyknięcia (8,1%). Z kolei dla AI były to nudności (8,8%), zmniejszony apetyt (8,8%) i zmęczenie (7,4%). Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej były zgłaszane częściej w ramieniu komparatora niż w ramieniu interwencji (17,9% vs. 7,6%).

Częstość występowania SAE była porównywalna w przypadku elacestrantu i SOC (12,2% vs. 10,9%). Częstość występowania TEAE zakończonych zgonem była niska: 1,7% (n=4) uczestników miało TEAE zakończony zgonem w ramieniu elacestrantu, w porównaniu do 2,6% (n=6) w ramieniu SOC. Żaden z przypadków zgonu nie został oceniony przez badacza jako związany z badanym lekiem.

Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia wyniosła 6,3% w ramieniu interwencji oraz 4,4% w ramieniu porównawczym.

Profil zgłaszanych w bazach FAERS, EudraVigilance i VigiAccess zdarzeń niepożądanych dla elacestrantu jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.2.1. Założenia

Założenia dla ocenianej technologii:

- Dawkowanie leku przyjęto zgodnie z ChPL Orserdu: „Zalecana dawka to 345 mg (jedna tabletkowa powlekana 345 mg), raz na dobę. Maksymalna zalecana dobową dawką produktu ORSERDU wynosi 345 mg. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.”
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Orserdu, nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Cenę produktu leczniczego Orserdu pozyskano ze strony [drugs.com](https://www.drugs.com)<sup>23</sup>. Dane o cenie leku były dostępne dla 2 wariantów dawek: 86 mg i 345 mg. Zgodnie z ChPL Orserdu przyjęto cenę dla dawki większej, tj. 345 mg.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli dolarów amerykańskich na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 15.01.2024 r. wynoszącego 3,9963 PLN za 1 USD (Tabela nr 010/A/NBP/2024 z dnia 2024-01-15).

Założenia dla komparatora:

- Dawkowania leków przyjęto zgodnie z ChPL Fulvestrant Stada, ChPL Anastrozole Eugia, ChPL AROMEK oraz ChPL Glandex:
  - Fulvestrant: 500 mg podawany domięśniowo w miesiąc pośladkowy w dwóch wstrzyknięciach po 5ml w 1. dniu cyklu 1 (C1D1), C1D15, C2D1 i dzień 1. każdego kolejnego 28-dniowego cyklu;
  - Anastrozol: 1 mg raz na dobę, doustnie w schemacie ciągłego dawkowania;
  - Letrozol: 2 mg raz na dobę, doustnie w schemacie ciągłego dawkowania;
  - Eksemestan: 25 mg raz na dobę, doustnie w schemacie ciągłego dawkowania.
- Koszt jednostkowy fulwestrantu, anastrozolu, letrozolu oraz eksemestanu do wysokości limitu finansowania zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.<sup>24</sup>

#### 7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 22. Dane wejściowe – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	3,9963	<a href="https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/">https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/</a>
Dawka zalecana na podanie [mg]	345	ChPL Orserdu
Liczba podań w cyklu	1	ChPL Orserdu
Czas trwania cyklu [dni]	1	ChPL Orserdu
Cena za mg [PLN]	9,38	<a href="https://www.drugs.com/price-guide/orserdu#">https://www.drugs.com/price-guide/orserdu#</a>

<sup>23</sup> <https://www.drugs.com/price-guide/orserdu#> [data dostępu: 18.01.2024].

<sup>24</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [data dostępu: 18.01.2024].

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 23. Dane wejściowe – komparator**

Założenie	Wartość	Źródło
fulwestrant		
Dawka zalecana na podanie [mg]	500	Badanie rejestracyjne
Liczba podań w cyklu 1	2	Badanie rejestracyjne
Liczba podań w kolejnych cyklach	1	Badanie rejestracyjne
Czas trwania cyklu [dni]	28	Badanie rejestracyjne
Cena za mg [PLN]	1,08	Obwieszczenie MZ
anastrozol		
Dawka zalecana na podanie [mg]	1	Badanie rejestracyjne
Czas trwania cyklu [dni]	1	Badanie rejestracyjne
Liczba podań w cyklu	1	Badanie rejestracyjne
Cena za mg [PLN]	1,74	Obwieszczenie MZ
letrozol		
Dawka zalecana na podanie [mg]	2,5	Badanie rejestracyjne
Czas trwania cyklu [dni]	1	Badanie rejestracyjne
Liczba podań w cyklu	1	Badanie rejestracyjne
Cena za mg [PLN]	0,68	Obwieszczenie MZ
eksemestan		
Dawka zalecana na podanie [mg]	25	Badanie rejestracyjne
Czas trwania cyklu [dni]	1	Badanie rejestracyjne
Liczba podań w cyklu	1	Badanie rejestracyjne
Cena za mg [PLN]	0,08	Obwieszczenie MZ

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 7.2.3. Wyniki

**Tabela 24. Koszt roczny**

substancja	Cykl	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Czas trwania cyklu [dni]	Liczba cykli w roku	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt [PLN]
A	B	C	D	E	F=365/E	G=CxDxExF	H	I=GxH
<b>Interwencja</b>								
elacestrant	1. i kolejne	345	1	1	365	125 925	9,38	<b>1 180 955,70</b>
<b>Komparator</b>								
fulwestrant	1.	500	2	28	1	1000	1,08	<b>7 532,84</b>
	kolejne		1		12	6000		
anastrozol	1. i kolejne	1	1	1	365	365	1,74	<b>635,10</b>
letrozol	1. i kolejne	2,5	1	1	365	912,5	0,68	<b>620,50</b>
eksemestan	1. i kolejne	25	1	1	365	9 125	0,08	<b>730,00</b>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 25. Oszacowane koszty w czasie PFS=3,12

substancja	Cykl	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Czas trwania cyklu [dni]	Liczba cykli w roku	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt [PLN]
A	B	C	D	E	$F=(3,12 \times 30,5^*)/E$	$G=C \times D \times E \times F$	H	$I=G \times H$
<b>Interwencja</b>								
elacestrant	1. i kolejne	345	1	1	95	32 775	9,38	<b>307 372,03</b>
<b>Komparator</b>								
fulwestrant	1.	500	2	28	1	1000	1,08	<b>2 152,24</b>
	kolejne		1		2	1000		
anastrozol	1. i kolejne	1	1	1	95	95	1,74	<b>165,30</b>
letrozol	1. i kolejne	2,5	1	1	95	237,5	0,68	<b>161,50</b>
eksemestan	1. i kolejne	25	1	1	95	2 375	0,08	<b>190,00</b>

\*średnia liczba dni w miesiącu

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 26. Różnica w kosztach

Interwencja	Koszt interwencji [PLN]	Komparator	Koszt komparatora [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
A	B	C	D	E=B-D
roczna				
elacestrant	<b>1 180 955,70</b>	fulwestrant	7 532,84	1 173 422,86
		anastrozol	635,10	1 180 320,60
		letrozol	620,50	1 180 335,20
		eksamestan	730,00	1 180 225,70
do PFS=3,12 miesiąca				
elacestrant	<b>307 372,03</b>	fulwestrant	2 152,24	305 219,79
		anastrozol	165,30	307 206,73
		letrozol	161,50	307 210,53
		eksamestan	190,00	307 182,03

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 27. Analiza wrażliwości dla elacestrantu

Wariant	Koszt terapii roczny [PLN]	Koszt terapii w oszacowanym czasie PFS=3,12 miesiąca
Minimalny (-20% ceny Orserdu)	944 764,56	245 897,62
<b>Średni</b>	<b>1 180 955,70</b>	<b>307 372,03</b>
Maksymalny (+20% ceny Orserdu)	1 417 146,84	368 846,44

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 7.3. Model farmakoekonomiczny

### 7.3.1. Założenia

#### Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

**Założenia metodyczne wyliczenia wartości inkrementalnej RMST (rozumianej jako LYG) dla leku Orserdu:**

#### 1. Definicja

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest

---

wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (*life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

## 2. Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmował:

- Wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) oraz ramię komparatora (*arm 1*) w badaniu dotyczącym przeżycia wolnego od progresji (*progression free survival, PFS*).
- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym.
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu.

## 3. Metodyka

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
- Analizę wykonano na podstawie drugorzędowego punktu końcowego badania rejestracyjnego EMERALD tj. przeżycia wolnego od progresji (PFS) wśród pacjentów ramienia interwencji (elacestrant) w porównaniu z pacjentami w ramieniu komparatora (standard opieki (ang. *standard of care, SoC*)).
- W analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).
- Wielkość/siła efektu interwencji (*arm 0*) i komparatora (*arm 1*) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (ang. *restricted mean survival time, RMST*).
- Zyskane lata życia (ang. *life years gained, LYG*) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

Etapy procesu

### 3.1 Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (ang. *individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona z wykorzystaniem programu *WebPlotDigitizer v.4.6*<sup>25</sup>. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

### 3.2 Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*<sup>26</sup>. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu został zastosowany rozkład Log-normalny, o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion, AIC*).

### 3.3 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywnym

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywnym ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji. Horyzont dożywny zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

---

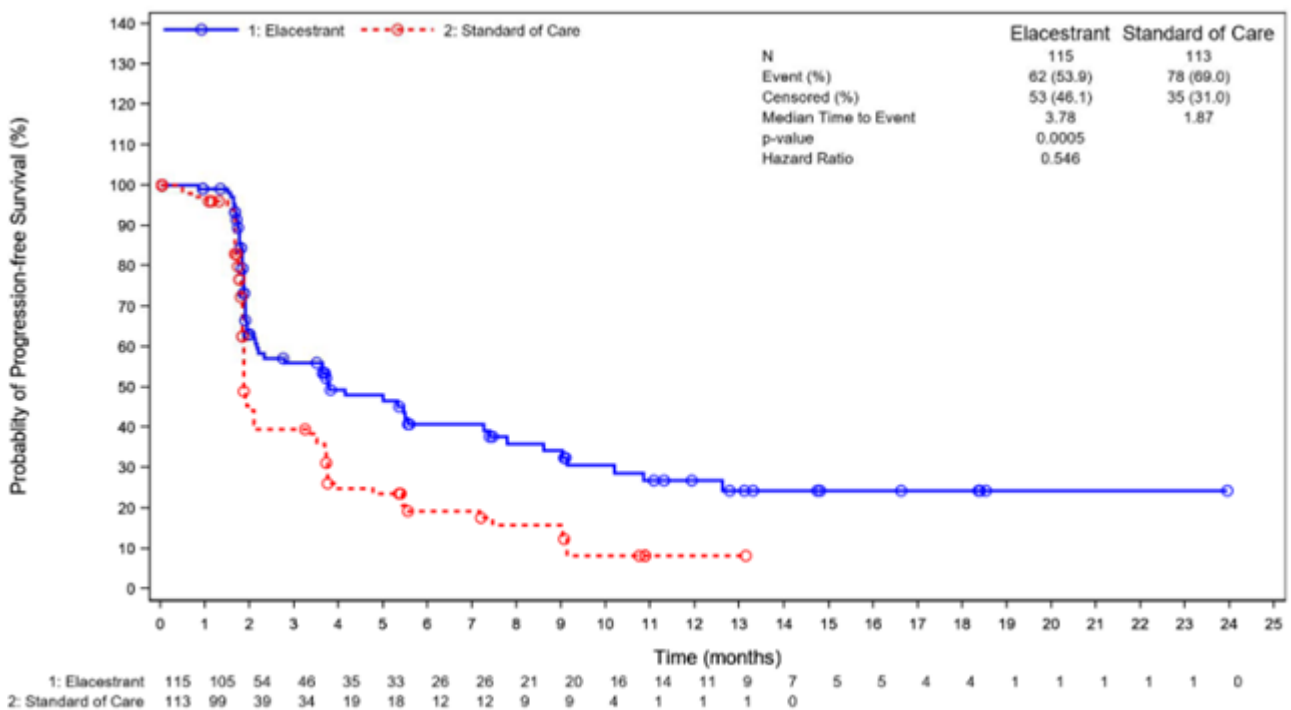
<sup>25</sup> A. Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp:28.06.2023]

<sup>26</sup> Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." *Journal of Statistical Software*, \*95\*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14

### 7.3.2. Dane wejściowe

#### Analiza kliniczna

Zgodnie z założeniami przyjętymi dla analizy klinicznej, opisanymi w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników PFS badania rejestracyjnego z zastosowaniem pakietu IPDfromKM w środowisku R.



Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS, pacjenci ESR-dodatni, populacja ITT

### 7.3.3. Wyniki

#### Analiza kliniczna

#### Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (*arm 0*) wraz z przedziałem ufności;
- oszacowana wartość RMST dla ramienia komparatora (*arm 1*) wraz z przedziałem ufności;
- wartość inkrementalna RMST (rozumiana jako zyskane lata życia (ang. *life years gained*, LYG) czyli różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*);
- krzywymi przeżycia wolnego od progresji (PFS) Kaplana-Meiera wykreślonymi na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz z wyekstrapolowanymi przy użyciu rozkładu log-normalnego funkcjami rozkładu dla horyzontu dożywoźnego.

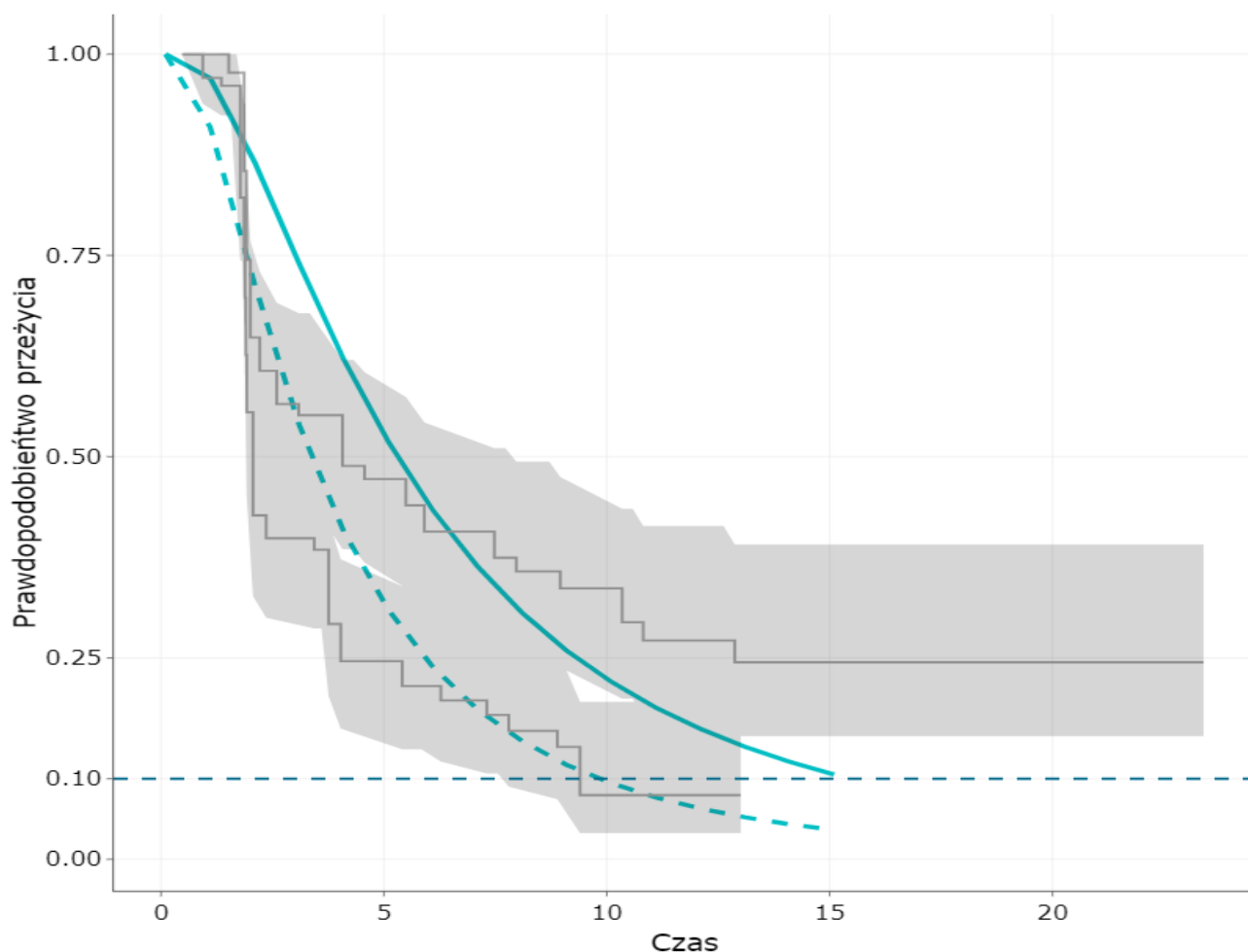
Tabela 28. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywoźnym ( $\tau=15,6$ ) przy zastosowaniu rozkładu logN

	Rozkład log-normalny		
	$\tau = 15,6$	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm0 [msc]	7,80	6,53	8,98
RMST arm1 [msc]	4,68	3,83	5,73
$\Delta$ RMST [msc]	3,12	2,70	3,25
LYG	0,26		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.



Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego.



**Rysunek 9. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego**

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LYG).

W poniższej tabeli (Tabela 29) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii.

**Tabela 29. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny przy zastosowaniu rozkładu logN**

Wariant	Horyzont dożywni		
	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	0,54	0,32	0,23
<b>Oczekiwany</b>	<b>0,65</b>	<b>0,39</b>	<b>0,26</b>
Maksymalny (95%CI)	0,75	0,48	0,27
Optymistyczny	0,75	0,32	0,43
Pesymistyczny	0,54	0,48	0,06

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

---

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnim przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie optymistycznym: **0,43** LYG;
- w wariancie oczekiwanym: **0,26** LYG;
- w wariancie pesymistycznym: **0,06** LYG.

#### 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoeconomicznej Orserdu we wskazaniu: do leczenia kobiet po menopauzie i mężczyzn z ER-dodatnim (ang. *estrogen receptor (ER) positive*), HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK4/6, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 27.10.2023 roku, a zaktualizowano dnia 16.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.611.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Orserdu, elacestrant, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Orserdu. Do przeglądu systematycznego włączono 1 analizę. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych**

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																															
Zeng 2023 <a href="#">Link</a>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi ER+/HER2-, u których wystąpiła progresja lub nawrót choroby po 1 lub 2 liniach leczenia hormonalnego, z których 1 była podawana w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6.</p> <p><b>Stopa dyskontowa:</b> 3%</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> 10 lat</p> <p><b>Perspektywa analizy:</b> amerykański płatnik zewnętrzny</p> <p><b>Typ analizy:</b> CEA oparta na PSM (ang. <i>partitioned survival model</i>), który obejmował 3 stany zdrowia (brak progresji, stan po progresji i zgon).</p> <p><b>Źródła danych:</b> dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania EMERALD (NCT03778931). Koszty zaczerpnięto z dokumentacji <i>Medicare and Medicaid Services</i>, a wartości użytkowe z opublikowanych badań (<i>Mistry et al.</i>).</p>	elacestrant vs. standard opieki	<p><b>Analiza podstawowa</b> Tabela 1. Wyniki analizy podstawowej</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Pacjenci z mutacją ESR1</th> </tr> <tr> <th>ELA</th> <th>SOC</th> <th>FUL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Koszt całkowity (USD)</td> <td>1 421 188 (≈5 735 630 PLN*)</td> <td>416 064 (≈1 679 151 PLN*)</td> <td>514 654 (≈2 077 040 PLN*)</td> </tr> <tr> <td>Koszt inkrementalny (USD)</td> <td>906 533 (≈3 658 585 PLN*)</td> <td>-</td> <td>98 590 (≈397 889 PLN*)</td> </tr> <tr> <td>Całkowita efektywność (QALYs)</td> <td>1,59</td> <td>1,08</td> <td>1,27</td> </tr> <tr> <td>Efektywność inkrementalna (QALYs)</td> <td>0,31</td> <td>-</td> <td>0,19</td> </tr> <tr> <td>ICER (\$/QALY)</td> <td>2 900 560 (≈11 706 080 PLN*/QALY)</td> <td>-</td> <td>509 831 (≈2 057 576 PLN*/QALY)</td> </tr> <tr> <td>LYs</td> <td>2,88</td> <td>2,10</td> <td>2,53</td> </tr> </tbody> </table> <p>QALYs, quality-adjusted life years; SOC, standard-of-care; LYs, life years; ELA, elacestrant; FUL, fulvestrant.</p> <p><b>Probabilistyczna analiza wrażliwości</b> Prawdopodobieństwo, że elacestrant wykaże efektywność kosztową vs. SOC lub fulwestrant przy progach 150 000 USD/QALY wyniosło 0%.</p>		Pacjenci z mutacją ESR1			ELA	SOC	FUL	Koszt całkowity (USD)	1 421 188 (≈5 735 630 PLN*)	416 064 (≈1 679 151 PLN*)	514 654 (≈2 077 040 PLN*)	Koszt inkrementalny (USD)	906 533 (≈3 658 585 PLN*)	-	98 590 (≈397 889 PLN*)	Całkowita efektywność (QALYs)	1,59	1,08	1,27	Efektywność inkrementalna (QALYs)	0,31	-	0,19	ICER (\$/QALY)	2 900 560 (≈11 706 080 PLN*/QALY)	-	509 831 (≈2 057 576 PLN*/QALY)	LYs	2,88	2,10	2,53
					Pacjenci z mutacją ESR1																													
				ELA	SOC	FUL																												
			Koszt całkowity (USD)	1 421 188 (≈5 735 630 PLN*)	416 064 (≈1 679 151 PLN*)	514 654 (≈2 077 040 PLN*)																												
			Koszt inkrementalny (USD)	906 533 (≈3 658 585 PLN*)	-	98 590 (≈397 889 PLN*)																												
			Całkowita efektywność (QALYs)	1,59	1,08	1,27																												
			Efektywność inkrementalna (QALYs)	0,31	-	0,19																												
			ICER (\$/QALY)	2 900 560 (≈11 706 080 PLN*/QALY)	-	509 831 (≈2 057 576 PLN*/QALY)																												
			LYs	2,88	2,10	2,53																												

\*Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 16.01.2024 r., wynoszącym: 1,00 USD= 4,0358 PLN; 011/A/NBP/2024.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

#### WNIOSKI:

W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Orserdu. Do przeglądu systematycznego włączono 1 analizę efektywności kosztowej elacestrantu z perspektywy amerykańskiego płatnika. W analizie nie wykazano efektywności kosztowej elacestrantu w porównaniu z SOC w leczeniu drugiej/trzeciej linii u pacjentek z zaawansowanym lub przerzutowym ER+/HER2- rakiem piersi w USA.

### 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Orserdu (elacestrant) we wskazaniu: do leczenia kobiet po menopauzie i mężczyzn z ER-dodatnim (ang. *estrogen receptor (ER) positive*), HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK4/6, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>

- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.10.2023 roku, a zaktualizowano dnia 16.01.2024 roku, przy zastosowaniu słowa kluczowego Orserdu i elacestrant, W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 trwającą ocenę w Wielkiej Brytanii (NICE).

**Tabela 31, Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego**

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<b>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2023</b> <b>Wielka Brytania</b> <a href="#">Link</a> [dostęp: 27.10.2023]	Elacestrant w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u kobiet po menopauzie z dodatnim receptorem hormonalnym HER2, po 1 lub 2 terapiach hormonalnych.	W trakcie.	Oczekiwana data publikacji: do potwierdzenia.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

## 7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej technologii wyniósł ok. 1,2 mln PLN. Z kolei koszty terapii w przypadku komparatorów tj. fulwestrantu, anastrozolu, letrozolu i eksemestanu wyniosły odpowiednio: ok. 2,8 tys. PLN, ok. 640 PLN, ok. 500 PLN oraz ok. 730 PLN. Oszacowany koszt w czasie PFS na jednego pacjenta dla elacestrantu wyniósł ok. 310 tys. PLN. Natomiast w przypadku komparatorów tj. fulwestrantu, anastrozolu, letrozolu i eksemestanu odpowiednio: ok. 790 PLN, ok. 170 PLN, ok. 130 PLN i ok. 190 PLN.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywoć przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie optymistycznym: **0,43** LYG;
- w wariancie oczekiwanym: **0,26** LYG;
- w wariancie pesymistycznym: **0,06** LYG.

### Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz rekomendacji refundacyjnych dla leku Orserdu. Zidentyfikowano jedną trwającą ocenę z Wielkiej Brytanii (NICE). Do przeglądu systematycznego włączono 1 analizę efektywności kosztowej elacestrantu z perspektywy amerykańskiego płatnika. W analizie nie wykazano efektywności kosztowej elacestrantu w porównaniu z SOC w leczeniu drugiej/trzeciej linii u pacjentek z zaawansowanym lub przerzutowym ER+/HER2- rakiem piersi w USA. W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Orserdu.

---

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.
- Wysoki odsetek ocenianych pacjentów. Brak wskazania kryteriów cenzurowania pacjentów w analizie przeżycia całkowitego (OS).
- Brak przedstawienia wyników dla poszczególnych opcji terapeutycznych w ramieniu komparatora, tj. fulwestrantu, letrozolu, anastrozolu i eksemestanu.

### 8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Główne badanie rejestracyjne nie było prowadzone w Polsce.
- Pacjenci rasy białej stanowili w głównym badaniu rejestracyjnym, odpowiednio w ramieniu interwencji i komparatora, 88,4% i 87,2%.
- Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania był zbliżony do struktury zachorowań na raka piersi w populacji polskiej (dla Polski odpowiednio: 99% i 1% vs, 98,5% i 1,5% w badaniu rejestracyjnym).

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (1 040) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

### 8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Koszt terapii lekiem Orserdu w czasie trwania PFS na jednego pacjenta oszacowano na ok. 310 tys. PLN.
- Roczny koszt terapii lekiem Orserdu na jednego pacjenta wyniósł ok. 1,2 mln PLN.

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.
- Ze względu na znaczne ograniczenia, tj. brak istotnej statystycznie różnicy OS pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora, odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej.

### 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (m.in. badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

---

## 9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

### 9.1. Populacja docelowa

Kobiety w okresie pomenopauzalnym i mężczyźni z zaawansowanym lub przerzutowym ER-dodatnim i *HER2*-ujemnym rakiem piersi z mutacją *ESR1*, u których nastąpiła progresja, po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej.

### 9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.
- Czas do chemioterapii jako pierwszej terapii systemowej po przerwaniu hormonoterapii.
- Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS), definiowane jako czas od daty randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny).
- Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR) zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali potwierdzoną całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) lub częściową odpowiedź na leczenie (PR).
- Wskaźnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*, CBR) zdefiniowany jako odsetek uczestników, u których potwierdzono całkowitą odpowiedź (CR) lub częściową odpowiedź (PR) w dowolnym momencie badania lub stabilną chorobę (SD), która trwała co najmniej 24 tygodnie.

### 9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Dawka elacestrantu wynosi 400 mg raz na dobę.

- Wydłużenie przeżycia: oczekiwana mediana OS [miesiące]: 24;
- Wydłużenie czasu do chemioterapii: oczekiwana średnia [dni]: 106;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 3,5;
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie: oczekiwany ORR [%]: nie mniej niż 7;
- Wskaźnik korzyści klinicznej: oczekiwany CBR [%]: nie mniej niż 24.

## 10. PIŚMIENNICTWO

### Badania pierwotne i wtórne

**Bidard 2022** F.-C. Bidard et al., Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial, *J Clin Oncol* 2022, 40, 28, 3246-3258

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

**ASCO 2020** M.J. Hassett et al., Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline, *J Clin Oncol* 2020, 38, 1849-1863  
<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.19.03120>

**ASCO 2023** H.J. Burstein et al., Testing for ESR1 Mutations to Guide Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update, *J Clin Oncol* 2023, 41, 18, 3423-3427  
<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.21.01392?role=tab>

**ESMO 2021** A.Gennari et al., ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer, *Annals of Oncology* 2021, 32, 12, P1475-1495  
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext)

**NCCN 2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version 4.2023 – March 23, 2023  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

**PTOK 2020** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16.  
[http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_05\\_Rak%20piersi\\_20201014.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20201014.pdf)

**Zeng 2023** W. Zeng et al., Cost-effectiveness analysis of elacestrant versus standard endocrine therapy for second-/third-line treatment of patients with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer: a US payer perspective, *Front. Oncol.* 13:1272586.  
<https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1272586/full>

### Pozostałe publikacje

**1 2022 DSOZ** Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne-świadczenia wysokospecjalistyczne  
[https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarzadzenie-1\\_2022\\_DSOZ](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarzadzenie-1_2022_DSOZ)

**Biomedtracker** <https://www.biomedtracker.com/>

**ChPL Orserdu** Charakterystyka Produktu Leczniczego Orserdu [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160176/anx\\_160176\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160176/anx_160176_pl.pdf)

**Dempsey 2023** N. Dempsey et al., Incidence and outcomes among patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC) with co-occurring ESR1 and PIK3CA mutations detected by ctDNA and treated with alpelisib: A retrospective review., *Journal of Clinical Oncology*, Volume 41, Number 16\_suppl,  
[https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.e13068](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e13068)

**Drugscom\_Orserdu** <https://www.drugs.com/price-guide/orserdu#>

**EPAR Orserdu** European Public Assessment Report Orserdu [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf)

**EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków,  
<https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html>

**FAERS** FDA Adverse Event Reporting System, <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f711c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>

**Frenel 2020** J-S. Frenel et al., 304P ESR1 mutations and outcomes in BRCA1/2 or PALB2 germline mutation carriers receiving first line aromatase inhibitor + palbociclib (AI+P) for metastatic breast cancer (MBC) in the PADA-1 trial, *Annals of Oncology*, Volume 31, Supplement 4, S364, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.406>

**Globocan** <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>

**Interna Szczeklika** P.Gajewski (red.), *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 2334–2338.

**KRN** <http://onkologia.org.pl/>  
<https://onkologia.org.pl/pl/raporty>

**NBP 15012024** <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>

**NCT02338349** <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02338349?term=elacestrant&draw=3&rank=12>

**NCT02650817** <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02650817?term=elacestrant&draw=3&rank=13>

**NCT02653417** <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02653417?term=elacestrant&draw=3&rank=14>

**NCT03778931** <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03778931?term=elacestrant&draw=3&rank=9>

**NCT04791384** <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04791384?term=elacestrant&draw=3&rank=3>

**NCT04797728** <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04797728?term=elacestrant&draw=3&rank=4>

**NCT05386108** <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05386108?term=elacestrant&draw=3&rank=10>

<b>NCT05512364</b>	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05512364?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=11">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05512364?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=11</a>
<b>NCT05563220</b>	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05563220?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=8">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05563220?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=8</a>
<b>NCT05596409</b>	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05596409?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=1">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05596409?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=1</a>
<b>NCT05618613</b>	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05618613?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=2">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05618613?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=2</a>
<b>NCT05826964</b>	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05826964?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=15">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05826964?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=15</a>
<b>NCT05963997</b>	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05963997?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=7">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05963997?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=7</a>
<b>NCT05982093</b>	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05982093?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=5">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05982093?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=5</a>
<b>NCT06062498</b>	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT06062498?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=6">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT06062498?term=elacestrant&amp;draw=3&amp;rank=6</a>
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych</a>
<b>OPA 1 2022</b>	Rekomendacja nr 1/2022 z dnia 4 stycznia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD 10 C50)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/144/REK/2022%2001%2004%20BP%20rekomendacja%20nr%201_2022%20Talzenna_egz%20do%20wysylki%20RTM_czarna_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/144/REK/2022%2001%2004%20BP%20rekomendacja%20nr%201_2022%20Talzenna_egz%20do%20wysylki%20RTM_czarna_REOPTR.pdf</a>
<b>OPA 102 2019</b>	Rekomendacja nr 102/2019 z dnia 20 listopada 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Verzenio (abemacyklid) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy we wskazaniu: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/193/REK/rp_102_2019_verzenio_nsai_mkp_zaczernion_a.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/193/REK/rp_102_2019_verzenio_nsai_mkp_zaczernion_a.pdf</a>
<b>OPA 13 2020</b>	Opinia nr 13/2020 z dnia 13 lutego 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kisqali (rybocyklid) we wskazaniu: rak piersi – rozrzedzenie do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/012/REK/Rdtl_13_2019_Kisqali_MKP_zaczerniona.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/012/REK/Rdtl_13_2019_Kisqali_MKP_zaczerniona.pdf</a>
<b>OPA 132 2021</b>	Rekomendacja nr 132/2021 z dnia 3 grudnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod GTIN 07613421024826 oraz 200 mg, 28 tabl., kod GTIN 07613421024840 oraz 50 mg + 200 mg, 56 tabl., kod GTIN 07613421024833, we wskazaniu do stosowania w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentów po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy, w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/130/REK/2021_12_03_BP_Rekomendacja_132-2021_Piqray_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/130/REK/2021_12_03_BP_Rekomendacja_132-2021_Piqray_BIP_REOPTR.pdf</a>
<b>OPA 2 2018</b>	Opinia nr 2/2018 z dnia 18 stycznia 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: rozrzedzenie raka piersi (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/203/REK/Rdtl_2_2018_Afinitor.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/203/REK/Rdtl_2_2018_Afinitor.pdf</a>
<b>OPA 6 2017</b>	Opinia nr 6/2017 z dnia 23 listopada 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Ibrance (palbocyklid), tabletki á 125 mg we wskazaniu rak piersi (ICD 10: C50.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/146/REK/Rdtl_06_2017_Ibrance_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/146/REK/Rdtl_06_2017_Ibrance_MKP.pdf</a>
<b>OPA 6 2020</b>	Rekomendacja nr 6/2020 z dnia 30 stycznia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny Kisqali (rybocyklid) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/288/REK/RP_6_2020_Kisqali_MKP_zaczerniona.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/288/REK/RP_6_2020_Kisqali_MKP_zaczerniona.pdf</a>
<b>OPA 6 2023</b>	Rekomendacja nr 6/2023 z dnia 10 stycznia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Verzenio (abemacyklid) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/102/REK/2022-01-10_BP_RP_nr_Verzenio_publicacja_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/102/REK/2022-01-10_BP_RP_nr_Verzenio_publicacja_BIP_REOPTR.pdf</a>
<b>OPA 66 2023</b>	Rekomendacja nr 66/2023 z dnia 22 czerwca 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/027/REK/2023_06_22_BP_Rekomendacja_nr_66_2023_Lynparza_egz_do_publicacji_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/027/REK/2023_06_22_BP_Rekomendacja_nr_66_2023_Lynparza_egz_do_publicacji_REOPTR.pdf</a>
<b>OPA 73 2017</b>	Rekomendacja nr 73/2017 z dnia 15 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ibrance (palbocyklid), 125 mg, 21 kaps. twarde w blistrze, Ibrance (palbocyklid), 100 mg, 21 kaps. twarde w blistrze, Ibrance (palbocyklid), 75 mg, 21 kaps. twarde w blistrze, w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/107/REK/RP_73_2017_Ibrance_FUL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/107/REK/RP_73_2017_Ibrance_FUL.pdf</a>
<b>OPA 74 2017</b>	Rekomendacja nr 74/2017 z dnia 15 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ibrance (palbocyklid), 125 mg, 21 kaps. twarde w blistrze,



	Ibrance (palbocyklib), 100 mg, 21 kaps. twarde w blistrze, Ibrance (palbocyklib), 75 mg, 21 kaps. twarde w blistrze w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/REK/RP_74_2017_Ibrance_LET.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/REK/RP_74_2017_Ibrance_LET.pdf</a>
<b>ORP 35 2021</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf</a>
<b>SRP 104 2019</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/193/SRP/U_46_479_191118_s_104_Verzenios_abemacyklib_inhibitor_aromatazy_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/193/SRP/U_46_479_191118_s_104_Verzenios_abemacyklib_inhibitor_aromatazy_w_ref.pdf</a>
<b>SRP 132 2017</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977070, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/107/SRP/U_44_497_stanowisko_132_Ibrance_fulwestrant_75mg_art_35.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/107/SRP/U_44_497_stanowisko_132_Ibrance_fulwestrant_75mg_art_35.pdf</a>
<b>SRP 132 2021</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Piqray (alpelisyb) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/130/SRP/U_53_316_29112021_s_132_Piqray_alpelisyb_w_ref_zacz_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/130/SRP/U_53_316_29112021_s_132_Piqray_alpelisyb_w_ref_zacz_REOPTR.pdf</a>
<b>SRP 133 2017</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 133/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977087, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/107/SRP/U_44_498_stanowisko_133_Ibrance_fulwestrant_100mg_art_35.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/107/SRP/U_44_498_stanowisko_133_Ibrance_fulwestrant_100mg_art_35.pdf</a>
<b>SRP 134 2017</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977094, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/107/SRP/U_44_499_stanowisko_134_Ibrance_fulwestrant_125mg_art_35.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/107/SRP/U_44_499_stanowisko_134_Ibrance_fulwestrant_125mg_art_35.pdf</a>
<b>SRP 135 2017</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977070, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/SRP/U_44_500_stanowisko_135_Ibrance_letrozol_75mg_art_35.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/SRP/U_44_500_stanowisko_135_Ibrance_letrozol_75mg_art_35.pdf</a>
<b>SRP 136 2017</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 136/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977087, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/SRP/U_44_501_stanowisko_136_Ibrance_letrozol_100mg_art_35.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/SRP/U_44_501_stanowisko_136_Ibrance_letrozol_100mg_art_35.pdf</a>
<b>SRP 137 2017</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977094, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/SRP/U_44_502_stanowisko_137_Ibrance_letrozol_125mg_art_35.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/SRP/U_44_502_stanowisko_137_Ibrance_letrozol_125mg_art_35.pdf</a>
<b>SRP 14 2018</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 14/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9). <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/203/ORP/U_3_27_180115_opinia_14_AFINITOR_wewr_olimus_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/203/ORP/U_3_27_180115_opinia_14_AFINITOR_wewr_olimus_RDTL.pdf</a>
<b>SRP 2 2022</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2022 z dnia 3 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Talzenna (talazoparibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/144/SRP/U_1_2_03012022_s_2_Talzenna_talazoparibum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/144/SRP/U_1_2_03012022_s_2_Talzenna_talazoparibum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf</a>
<b>SRP 26 2020</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 26/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/012/ORP/U_6_44_200210_o_26_KISQALI_rybocyklib_RDTL_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/012/ORP/U_6_44_200210_o_26_KISQALI_rybocyklib_RDTL_zacz.pdf</a>
<b>SRP 378 2017</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 378/2017 z dnia 20 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku IBRANCE (palbocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.9). <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/146/ORP/U_45_512_opinia_378_Ibrance_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/146/ORP/U_45_512_opinia_378_Ibrance_RDTL.pdf</a>
<b>SRP 6 2020</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

---

<b>SRP 6 2023</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/288/SRP/U_4_26_200127_s_6_KISQALI_rybocyklib.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/288/SRP/U_4_26_200127_s_6_KISQALI_rybocyklib.pdf</a> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2023 z dnia 9 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/102/SRP/U_2_6_09012023_s_6_Verzenios_abemaciaci bum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/102/SRP/U_2_6_09012023_s_6_Verzenios_abemaciaci bum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf</a>
<b>SRP 66 2023</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/027/SRP/U_25_180_19062023_s_66_Lynparza_olapari b_w_ref_zacz_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/027/SRP/U_25_180_19062023_s_66_Lynparza_olapari b_w_ref_zacz_REOPTR.pdf</a>
<b>survHE 2020</b>	Baio G (2020). “survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling.” <i>Journal of Statistical Software</i> , *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <a href="https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa">https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa</a>
<b>VigiAccess</b>	WHO VigiAccess Database, <a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a>
<b>WebPlotDigitizer 2022</b>	Rohatgi A., WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <a href="https://automeris.io/WebPlotDigitizer">https://automeris.io/WebPlotDigitizer</a>

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. Fragmenty EPAR

#### **Disease or condition**

Claimed therapeutic indication:

Orserdu is indicated for the treatment of postmenopausal woman, and men, with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, advanced or metastatic breast cancer who have progressed following at least one line of endocrine therapy,

#### **Epidemiology and risk factors**

Breast cancer (BC) is the leading cause of cancer in women and the leading cause of cancer deaths in women (Bray et al, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018), The incidence and prevalence of patients with invasive breast cancer, as well as estimates for the prevalence of subjects with ER+/HER2- breast cancer, are presented in Table 1,

**Table 1 Epidemiology of ER+/HER2- Breast cancer (x 1,000)**

	US	EU <sup>a</sup>	Japan <sup>a</sup>	Global <sup>a</sup>
Incidence: New yearly cases of invasive breast cancer	253 <sup>a</sup> , 282 <sup>b</sup>	531	92	2,261
Prevalence of invasive breast cancer	1,071 <sup>a</sup>	2,138	328	7,791
Prevalence of ER+, HER2- breast cancer (approximately 70% of invasive breast cancer)	750	1,497	230	5,454

Abbreviations: ER+=estrogen receptor positive; EU=European Union; HER2=human epidermal growth factor receptor 2 negative; SEER=Surveillance, Epidemiology, and End Results; US=United States.

<sup>a</sup> International Agency for Research on Cancer and World Health Organization 2021

<sup>b</sup> National Cancer Institute and Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program 2021

For women diagnosed with early BC (EBC), the 5-year survival probability is ~96% in Europe, However, when metastatic BC (MBC) is diagnosed, the 5-year survival rate is in the range of 38% (Allemani et al, Lancet, 2018), About 157,100 women were estimated to have died from breast cancer in the EU in 2020 (Ferlay et al, International Journal of Cancer, 2021), In terms of absolute numbers, MBC was still the leading cause of death from all cancers in women, accounting for ~3,6% of all deaths in women and 1,8% of all deaths in Europe in 2015 (Dafni et al, Breast Care, 2019),

#### **Biologic features**

BC is a heterogeneous disease comprising different subtypes, which can be identified through molecular biomarkers that also act as predictive factors, It is categorised into different histopathologic subtypes based on the expression of the oestrogen receptor (ER), the progesterone receptor (PR), and HER2 receptor overexpression or gene amplification1, Of the new cancers diagnosed worldwide each year, about 70%-80% are hormone receptor (HR)-positive (Joe et al, UpToDate, 2021),

ER is a transcription factor that regulates the expression of oestrogen-responsive genes by binding to a specific DNA sequence found in their regulatory regions, Two major isoforms of the oestrogen receptor have been identified, ER $\alpha$  and ER $\beta$ : however, the role of ER $\beta$  in cancer remains unclear, The two isoforms are encoded by two genes located on different chromosomes (ESR1 on chromosome 6 and ESR2 on chromosome 14) and regulate different specific genes, Recent ASCO/College of American Pathologists guidelines still support the classification of ER+ breast cancer being > 1% by immunohistochemistry staining, Similar principles apply to PR testing, which is used primarily for prognostic purposes in the setting of an ER-positive cancer, HR+/HER2- breast cancer is characterized by hormone receptor positivity (> 1% IHC expression of the oestrogen receptor [ER] and/or progesterone receptor) and lack of HER2 expression (IHC score of 0, 1+, or 2+ confirmed as negative by in situ hybridization [ISH]) (Allison et al., 2020, Wolff et al., 2018), Other therapeutically relevant biomarkers to be

---

assessed include phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA) in ER/PR-positive, HER2-negative MBC,

Endocrine therapy (ET) comprises different strategies as suppression of oestrogen production or directly targeting the oestrogen receptor (ER). Steroidal/nonsteroidal aromatase inhibitors (AI, exemestane/letrozole and anastrozole and exemestane) exert their action by blocking androgen to oestrogen conversion, thus lowering the levels of circulating oestradiol (E2) and, therefore, reducing the activation of ER. Direct targeting of ER $\alpha$  is achieved by selective oestrogen receptor modulator (SERM) (e.g., tamoxifen) and selective oestrogen receptor degrader (SERD) (e.g., fulvestrant). SERMs compete with oestrogen for ER binding and show mixed agonist/antagonist capabilities in a tissuespecific fashion. Meanwhile, SERDs create an unstable protein complex that induces ER protein degradation via the proteasome,

Several mechanisms regarding ER have been considered to drive resistance to anticancer drugs. Within these, alterations in ESR1 are some of the most well-established and the main subject of interest to this date. ESR1 mutations are characteristically more frequent in advanced disease, after endocrine therapy and mostly AI, rather than in primary BC. Mutations in ESR1 are found in the ligand-binding domain (LBD), favouring constitutive ER activation independent from oestrogen and resistance to AIs. However, ESR1 mutated tumours can still present sensitivity to tamoxifen or fulvestrant. Mutations in Y537S and D538G are the most frequently described mutations. All ESR1 LBD mutations cause complete AI resistance; however, preclinical studies indicate Y537S has the highest transactivation activity and the greatest relative resistance to tamoxifen, fulvestrant, and some of the novel SERDs and SERMs. In addition, Y537S-specific ESR1 mutations are reported as drivers of resistance to fulvestrant plus palbociclib combination therapy (O'Leary et al, Cancer Discovery, 2018; Dustin et al, Cancer, 2019; Hernando et al, International Journal of Molecular Sciences, 2021; Jeselsohn et al, Nature Reviews Clinical Oncology, 2015)

## **Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis**

The diagnosis of breast cancer is based on clinical examination in combination with imaging and confirmed by pathological assessment. Disease stage is assessed according to the Tumour, Node, Metastasis (TNM) system,

A number of previous studies on patients with MBC have demonstrated that compared with wild-type ESR1, ESR1 mutation led to worse progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) (Chandarlapaty et al, Oncotarget, 2016),

## **Management**

The aim of treatment is to increase PFS and OS. Key clinical factors to consider when determining the choice for systemic treatment for women are (1) pre- versus postmenopausal status at the time of presentation, (2) de novo metastatic versus recurrence, (3) disease-free interval and type of adjuvant therapy, (4) tumour burden including bone-only versus visceral disease, (5) performance status and medical comorbidities, and (6) for patients who have progressed on frontline treatment to consider the previous treatments they received and the response, duration of response, and tolerability to those previous therapies (Andrew et al, JCO Oncology Practice, 2021),

The current first-line standard of care (SOC) for locally advanced or metastatic ER+/HER2- breast cancer is endocrine therapy, with either aromatase inhibitors or fulvestrant, plus a cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor (palbociclib, ribociclib, abemaciclib),

The optimal sequence of endocrine-based therapy is uncertain after progression on CDK4/6 inhibitors and limited data is available post-CDK4/6 inhibitor treatment,

Treatment guidelines, when the pivotal (RAD1901-308) trial was initiated in 2018 and still currently, recommend the use of sequential endocrine therapy in the absence of visceral crisis until all endocrine therapy options have been exhausted (NCCN, 2018; NCCN, 2022; Gennari et al, Annals of Oncology, 2021). Endocrine therapy includes endocrine monotherapy, such as fulvestrant or aromatase inhibitors, depending on the first-line therapy applied (NCCN, 2021; Burnstein et al, Journal of Clinical Oncology, 2021; Gennari et al, Annals of Oncology, 2021). Available 2nd line combination therapy options are everolimus + exemestane (median PFS 7,8 months) (BOLERO-2; Yardley et al., 2013) and everolimus +fulvestrant/tamoxifen,

For subjects with PIK3CA-mutant breast cancer, the combination of fulvestrant and alpelisib is another option (median PFS 11,0 month and median OS 39,3 months), (Andre et al., 2020). PARP inhibitor monotherapy (olaparib or talazoparib) have been proposed to be considered for patients with germline pathogenic BRCA1/2 mutations and as an option for those with somatic pathogenic or likely pathogenic BRCA1/2 or germline PALB2 mutations (Gennari et al, Annals of Oncology, 2021). Overall, ESMO guideline recommends using at least two lines of endocrine-based therapy before moving to chemotherapy. In patients with high disease burden and upcoming organ failure, chemotherapy is a preferred option,

To overcome the issues of an intramuscular administration route, several oral SERDs, besides elacestrant, are in development investigating both monotherapy and combination with CDK4/6 inhibitors (Downton et al, Drug Design, Development and Therapy, 2022), At ESMO 2022, mixed results were presented for two of these SERDs in advanced BC,

## 11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 32. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2020,</b> Polska <a href="#">Link</a></p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii, Zalecenia PTOK zostały opublikowane przed rejestracją elacestrantu,</p> <p>Zasady ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wybór metod leczenia opiera się na ocenie klinicznej i patomorfologicznej, z uwzględnieniem typu histologicznego i stopnia złośliwości nowotworu, ekspresji ER/PgR, HER2 i Ki67, zaawansowania ogniska w piersi i w pachowych węzłach chłonnych, obecności, lokalizacji i rozległości przerzutów w narządach odległych, dolegliwości związanych z nowotworem, stanów stwarzających bezpośrednie zagrożenie życia, stanu menopauzalnego i wieku chorej, stanu sprawności, przebytych i współistniejących chorób oraz ich leczenia, a także preferencji chorych (I, A).</li> </ul> <p><b>Leczenie chorych w stopniach T3N0 i III:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W leczeniu systemowym miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie resekcyjnym raku piersi (II, A).</li> </ul> <p><b>Okółooperacyjne leczenie systemowe – zasady ogólne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W rakach o fenotypie HR+/HER2– leczeniem uzupełniającym z wyboru jest HT (I, A), a wskazania do zastosowania dodatkowo CHT określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (II, B).</li> </ul> <p><b>Hormonoterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W HT pooperacyjnej chorych po menopauzie stosuje się tamoksyfen przez 5–10 lat, IA lub sekwencję tych leków (I, A).</li> <li>Z wyjątkiem chorych o niskim ryzyku nawrotu HT pooperacyjna powinna przynajmniej w części zawierać IA (II, B).</li> <li>W HT pooperacyjnej IA można stosować od początku oraz po 2–3 lub 5 latach leczenia tamoksyfenem (I, A).</li> </ul> <p><b>Leczenie chorych w stopniu IV:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych z cechą HR+ należy w pierwszej kolejności zastosować leczenie oparte na HT (II, A).</li> <li>U chorych z cechą HR+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów miękkich (tzw. <i>visceral crisis</i>) (III, B).</li> <li>Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (III, B).</li> <li>U chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej HT tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii można zastosować fulwestrant (I, B) lub IA (II, B) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (I, A).</li> <li>U chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, B), tamoksyfen (III, C), eksemestan w połączeniu z ewerolimusem (I, B) lub (u chorych z mutacją PIK3CA) — alpelisib z fulwestrantem (I, B).</li> <li>W kolejnych liniach leczenia, w zależności od wcześniej zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen, fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (II, B).</li> </ul> <p>1. Jakość dowodów naukowych:</p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją;</p> <p>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru);</p> <p>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;</p> <p>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów.</p> <p>2. Kategorie rekomendacji:</p> <p>A — Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej;</p> <p>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej;</p> <p>C — Wskazania określone indywidualnie.</p>
<p><b>ESMO 2021,</b> Europa <a href="#">Link</a></p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia ESMO zostały opublikowane przed rejestracją elacestrantu.</p> <p><b>MANAGEMENT OF ADVANCED AND METASTATIC DISEASE</b></p> <p><b>Luminal breast cancer</b></p> <p><b>Second-line treatment</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Selection of second-line therapy (ChT versus further endocrine-based therapy) should be based on disease aggressiveness, extent and organ function, and consider the associated toxicity profile.</i></li> </ul>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Alpelisibe–fulvestrant is a treatment option for patients with PIK3CA-mutant tumours (in exons 7, 9 or 20), prior exposure to an AI (±CDK4/6 inhibitors) and appropriate HbA1c levels [I, B; ESMO-MCBS v1,1 score: 2; ESCAT score: I-A].</i></li> <li>• <i>Everolimuse–exemestane is an option since it significantly prolongs PFS [I, B; ESMO-MCBS v1,1 score: 2].</i></li> <li>• <i>Tamoxifen or fulvestrant can also be combined with everolimus [II, B], If everolimus is used, stomatitis prophylaxis must be used.</i></li> <li>• <i>PARP inhibitor monotherapy (olaparib or talazoparib) should be considered for patients with germline pathogenic BRCA1/2 mutations [I, A; ESMO-MCBS v1,1 score: 4; ESCAT score: I-A] and as an option for those with somatic pathogenic or likely pathogenic BRCA1/2 or germline PALB2 mutations.</i></li> <li>• <i>At least two lines of endocrine-based therapy are preferred before moving to ChT.</i></li> <li>• <i>In patients with imminent organ failure, ChT is a preferred option.</i></li> </ul> <p><u>Beyond second line</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>For patients with endocrine-sensitive tumours, continuation of ET with agents not previously received in the metastatic setting may represent an option [III, B].</i></li> </ul> <p>Levels of evidence:</p> <p><i>I – evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity;</i></p> <p><i>II – small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity;</i></p> <p><i>III – prospective cohort studies;</i></p> <p><i>IV – retrospective cohort studies or case–control studies;</i></p> <p><i>V – studies without control group, case reports, expert opinions.</i></p> <p>Grades of recommendation:</p> <p><i>A –strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended;</i></p> <p><i>B– strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended;</i></p> <p><i>C– insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs), optional;</i></p> <p><i>D– moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended;</i></p> <p><i>E– strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.</i></p>
<p><b>ASCO 2021, USA,</b> <a href="#">Link</a></p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia ASCO zostały opublikowane przed rejestracją elacestrantu,</p> <p><i>Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Postmenopausal women with metastatic, HR-positive breast cancer should be offered AIs as first-line ET</i></li> <li>• <i>The choice of second-line hormonal therapy should take into account prior treatment exposure and response to previous ET</i></li> <li>• <i>Sequential hormonal therapy should be offered to patients with endocrine responsive disease</i></li> <li>• <i>Fulvestrant should be administered using the 500 mg dose and with a loading schedule</i></li> <li>• <i>Exemestane and everolimus may be offered to postmenopausal women with HR-positive MBC progressing on prior treatment with nonsteroidal AIs, either before or after treatment with fulvestrant, as PFS but not OS is improved compared with exemestane alone, This combination should not be offered as first-line therapy for patients who relapse more than 12 months from prior nonsteroidal AI therapy or for those who are naive to hormonal therapy</i></li> <li>• <i>Hormonal therapy should be offered to patients whose tumors express any level of estrogen and/or progesterone receptors</i></li> <li>• <i>Treatment recommendations should be offered based on the type of adjuvant treatment, disease-free interval, and extent of disease at the time of recurrence, A specific hormone agent may be used again if recurrence occurs , 12 months from last treatment</i></li> <li>• <i>ET should be recommended as initial treatment for patients with HR-positive MBC, except in patients with immediately life-threatening disease or in those with rapid visceral recurrence on adjuvant ET</i></li> <li>• <i>The use of combined ET and chemotherapy is not recommended</i></li> <li>• <i>Alpelisib in combination with ET should be offered to postmenopausal patients in combination with fulvestrant, and to male patients, with HR-positive, HER2-negative, PIK3CA-mutated, ABC, or MBC following prior ET including an AI, with or without a CDK4/6 inhibitor, Careful screening for and management of common toxicities are required (Type: evidence-based, benefits outweigh harms, Evidence quality: high, Strength of recommendation: moderate)</i></li> <li>• <i>Patients with metastatic HR-positive but HER2-negative breast cancer with germline BRCA1 or 2 mutations who are no longer benefiting from ET may be offered an oral PARP inhibitor in the first- through third-line setting rather than chemotherapy (Type: evidence-based, benefits outweigh harms, Evidence quality: intermediate, Strength of recommendation: strong)</i></li> <li>• <i>Fulvestrant and a CDK4/6 inhibitor should be offered to patients with progressive disease during treatment with AIs (or who develop a recurrence within 1 year of adjuvant AI therapy) with or without one line of prior chemotherapy for metastatic disease, or as first-line therapy, Treatment should be limited to those without prior exposure to CDK4/6 inhibitors (Type: evidence-based, benefits outweigh harms, Evidence quality: high, Strength of recommendation: strong)</i></li> </ul> <p><u>Strength of Recommendation:</u></p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Strong – There is high confidence that the recommendation reflects best practice, This is based on (1) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement, Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.</i></p> <p><i>Moderate – There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice, This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement, Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.</i></p> <p><i>Weak – There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice, This is based on (1) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement, Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.</i></p>
<p>ASCO 2021, USA, <a href="#">Link</a></p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia ASCO zostały opublikowane przed rejestracją elacestrantu, <i>Management of Male Breast Cancer</i></p> <p><b>Recommendation 1.1.</b> Men with hormone receptor–positive breast cancer who are candidates for adjuvant endocrine therapy should be offered tamoxifen (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).</p> <p><b>Recommendation 1.2.</b> Men with hormone receptor–positive breast cancer who are candidates for adjuvant endocrine therapy but have a contraindication to tamoxifen may be offered gonadotropin-releasing hormone agonist/antagonist and an aromatase inhibitor (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).</p> <p><b>Recommendation 2.2.</b> Men who have completed five years of tamoxifen, have tolerated therapy, and still have a high risk of recurrence may be offered an additional five years of tamoxifen therapy (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).</p> <p><b>Recommendation 4.3.</b> Endocrine therapy for men with advanced or metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer may be sequenced as in women (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).</p> <p><u>Strength of Recommendation:</u></p> <p><i>Strong – There is high confidence that the recommendation reflects best practice, This is based on (1) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement, Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.</i></p> <p><i>Moderate – There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice, This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement, Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.</i></p> <p><i>Weak – There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice, This is based on (1) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement, Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.</i></p>
<p>.NCCN 2023, USA, <a href="#">Link</a></p>	<p>ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY</p> <p>Aromatase inhibitor for 5 yj (category 1) or Consider tamoxifen for an additional 5 y to complete 10 y Consider aromatase inhibitor for an additional 3–5 y Tamoxifen to complete 5 y of endocrine therapy (category 1)</p> <p>Aromatase inhibitor to complete 5 y of endocrine therapy (category 1) or Up to 5 y of an aromatase inhibitor (category 2B)</p> <p>Aromatase inhibitor for 5 y (category 1) or Consider tamoxifen for an additional 5 y to complete 10 y Tamoxifen for 5 y (category 1) or Consider tamoxifen for up to 10 y</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated,</p> <p>PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS: HER2-Negative</p> <p><u>Preferred Regimens:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed or preceded by paclitaxel every 2 weeks</li> <li>• Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed or preceded by weekly paclitaxel</li> <li>• TC (docetaxel and cyclophosphamide)</li> <li>• Olaparib, if germline BRCA1/2 mutations</li> <li>• High-risk TNBC: Preoperative pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel, followed by preoperative pembrolizumab + cyclophosphamide + doxorubicin or epirubicin, followed by adjuvant pembrolizumab</li> <li>• TNBC and residual disease after preoperative therapy with taxane-, alkylator-, and anthracycline-based chemotherapy: Capecitabine</li> </ul> <p><u>Useful in Certain Circumstances:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide)</li> <li>• AC (doxorubicin/cyclophosphamide) every 3 weeks (category 2B)</li> <li>• CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)</li> <li>• AC followed by weekly paclitaxelc</li> <li>• Capecitabine (maintenance therapy for TNBC after adjuvant chemotherapy)</li> </ul> <p><u>Other Recommended Regimens:</u></p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AC followed by docetaxel every 3 weeks</li> <li>• EC (epirubicin/cyclophosphamide)</li> <li>• TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide)</li> <li>• Select patients with TNBC: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paclitaxel + carboplatin (various schedules)</li> <li>- Docetaxel + carboplatin (preoperative setting only)</li> </ul> </li> </ul> <p>The regimens listed in the table for HER2-negative disease are all category 1 (except where indicated) when used in the adjuvant setting,</p> <p>ADDITIONAL TARGETED THERAPIES AND ASSOCIATED BIOMARKER TESTING FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE]</p> <p><u>HR-positive/HER2-negative PIK3CA activating mutation</u></p> <p>Alpelisib + fulvestrant (Category 1: Preferred second or subsequent-line therapy)</p> <p><u>HR-positive/HER2-negative PIK3CA/AKT1/PTEN activating mutation</u></p> <p>Capivasertib + fulvestrant (Category 1: Preferred second or subsequent-line therapy in select patients: In adult patients with PIK3CA/AKT1/PTEN activating mutations after disease progression or recurrence after one or more prior lines of endocrine therapy, including one line containing a CDK4/6 inhibitor.)</p> <p><u>HR-positive/HER2-negative ESR1 mutation</u></p> <p>Elacestrant (Category 2A: Other recommended regimen) For postmenopausal females or adult males with ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated disease after progression on one or two prior lines of endocrine therapy, including one line containing a CDK4/6 inhibitor</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



### 11.3. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 33, Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących substancji czynnej elacestrant

Pivota I	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	NCT05596409: ELACESTRANT in Women and Men With CDK4/6 Inhibitor-Naive Estrogen Receptor Positive, HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer: An Open-Label Multicenter Phase 2 Study (ELCIN)	II	Rekrutuje	druga lub trzecia	19.05.2023	02.2024	08.2025	- (szacowana liczba pacjentów: 80)	<a href="#">Link</a>	
Nie	NCT05618613: An Open-Label, Phase 1b-2 Study of Elacestrant, in Combination With Onapristone in Patients With Estrogen Receptor-Positive, Progesterone Receptor-Positive, HER2-negative Advanced or Metastatic Breast Cancer (ELONA)	I/II	Aktywne, nie rekrutuje	druga	02.12.2022	31.12.2024	30.04.2026	67	<a href="#">Link</a>	
bd	NCT04791384: Multicenter Open Label Phase Ib/II Trial of Abemaciclib and Elacestrant in Patients With Brain Metastasis Due to HR+/Her2- Breast Cancer	I/II	Rekrutuje	trzecia i kolejne	21.04.2022	12.2024	01.2025	- (szacowana liczba pacjentów: 44)	<a href="#">Link</a>	
bd	NCT04797728: Elacestrant in Preoperative Setting, a Window of Opportunity Study	0/I	zakończone	-	09.02.2021	08.02.2022	25.02.2022	23	<a href="#">Link</a>	

bd	NCT05982093: A Phase 2 Randomized Pre-operative, Window of Opportunity Trial Investigating the Effect of Elacestrant With/Without Triptorelin in Premenopausal Patients With HR+/HER2- Breast Cancer - SOLTI-2104-PremiERe Trial	II	Jeszcze nie rekrutuje	pierwsza	08.2023	10.2024	01.2025	- (szacowana liczba pacjentów: 48)	<a href="#">Link</a>	
bd	NCT06062498: Randomized Phase II Study of Elacestrant vs Elacestrant Plus a CDK4/6 Inhibitor (Palbociclib, Abemaciclib, or Ribociclib) in Patients With ER+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer With Prior Exposure to a CKD4/6 Inhibitor	II	Jeszcze nie rekrutuje	trzecia lub kolejna	30.08.2023	01.07.2024	01.07.2025	- (szacowana liczba pacjentów: 174)	<a href="#">Link</a>	
Nie	NCT05963997: A Phase 1b/2 Open-label Study of Samuraciclib in Combination With Elacestrant in Participants With Metastatic or Locally Advanced Hormone Receptor-positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Breast Cancer	I/II	Rekrutuje	druga lub kolejna	09.10.2023	23.12.2024	16.06.2025	- (szacowana liczba pacjentów: 48)	<a href="#">Link</a>	
Nie	NCT05563220: A Phase 1b/2, Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of <b>Elacestrant</b> In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer	I/II	Rekrutuje	-	24.01.2023	31.12.2024	31.12.2026	- (szacowana liczba pacjentów: 322)	<a href="#">Link</a>	

tak	NCT03778931: Elacestrant Monotherapy vs, Standard of Care for the Treatment of Patients With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer Following CDK4/6 Inhibitor Therapy: A Phase 3 Randomized, Open-label, Active-controlled, Multicenter Trial	III	Aktywne, nie rekrutuje	druga lub trzecia	10.05.2019	24.08.2021	08.2024	466	<a href="#">Link</a>	20.08.2019 <sup>a</sup> 18.05.2022 <sup>b</sup>
nie	NCT05386108: An Open-label Multicenter Phase 1b-2 Study of Elacestrant in Combination With Abemaciclib in Women and Men With Brain Metastasis From Estrogen Receptor Positive, HER-2 Negative Breast Cancer	I/II	Rekrutuje	druga lub kolejne	31.08.2022	12.2025	12.2025	- (szacowana liczba pacjentów: 166)	<a href="#">Link</a>	
bd	NCT05512364: Elacestrant for Treating ER+/HER2- Breast Cancer Patients With ctDNA Relapse	III	Jeszcze nie rekrutuje	-	1.05.2023	01.07.2028	01.05.2030	- (szacowana liczba pacjentów: 220)	<a href="#">Link</a>	
nie	NCT02338349: A Phase I, Multicenter, Open-Label, Multi-Part, Dose-escalation Study of RAD1901 in Postmenopausal Women With Advanced Estrogen Receptor Positive and HER2-Negative Breast Cancer	I	Zakończone	trzecia lub kolejne	01.2015	09.2019	04.2020	57	<a href="#">Link</a>	29.01.2021 <sup>c</sup>
nie	NCT02650817: A Phase IB Study to Evaluate the Effect of RAD1901 on the Availability of Estrogen Receptor Binding Sites in Metastatic Breast Cancer Lesions Using 16α-18F-Fluoro-17β-Estradiol Positron	I	Zakończone	druga do czwartej	01.04.2016	30.08.2018	18.10.2019	16	<a href="#">Link</a>	11.08.2020 <sup>d</sup>

	Emission Tomography Imaging									
nie	NCT02653417: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Ranging Study to Evaluate the Safety and Efficacy of RAD1901 in Postmenopausal Women With Moderate to Severe Vasomotor Symptoms	II	Zakończzone (decyzja Sponsora)	-	12.2015	12.12.2016	01.05.2018	139	<a href="#">Link</a>	13.03.2019

<sup>a</sup> A. Bardia et al., EMERALD: Phase III trial of elacestrant (RAD1901) vs endocrine therapy for previously treated ER+ advanced breast cancer. *Future Oncol.* 2019 Oct;15(28):3209-3218. doi: 10.2217/fon-2019-0370.

<sup>b</sup> F.C. Bidard et al., Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol.* 2022 Oct 1;40(28):3246-3256. doi: 10.1200/JCO.22.00338.

<sup>c</sup> A. Bardia et al., Phase I Study of Elacestrant (RAD1901), a Novel Selective Estrogen Receptor Degradar, in ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2021 Apr 20;39(12):1360-1370. doi: 10.1200/JCO.20.02272.

<sup>d</sup> A. Jager et al., A phase 1b study evaluating the effect of elacestrant treatment on estrogen receptor availability and estradiol binding to the estrogen receptor in metastatic breast cancer lesions using <sup>18</sup>F-FES PET/CT imaging. *Breast Cancer Res.* 2020 Sep 11;22(1):97. doi: 10.1186/s13058-020-01333-3.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> [dostęp: 27.10.2023] oraz <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp: 27.10.2023].

## 11.4. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 34. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Orserdu w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 17.01.2024)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Orserdu OR elacestrant OR RAD1901	31
#2	breast neoplasm* OR breast cancer* OR breast tumor* OR mammary cancer* OR malignant neoplasm of breast OR breast malignant neoplasm* OR malignant tumor of breast OR breast malignant tumor* OR cancer of breast OR human mammary carcinoma* OR breast carcinoma*	47 957
#3	ER-positive OR oestrogen receptor positive OR estrogen receptor positive OR ER*	185 281
#4	HER2 negative OR human epidermal growth factor receptor 2 negative OR epidermal growth factor receptor 2 negative OR HER2*	8 168
#5	advance* OR locally advance* OR metastatic	117 731
#6	ESR1 mutation OR ESR1 mut OR human estrogen receptor 1 mutation OR human estrogen receptor alpha mutation OR ESR1 OR estrogen receptor 1 OR estrogen receptor alpha OR ERS1 mutation positive OR oestrogen receptor 1	4 472
#7	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6	20

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 35. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Orserdu w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 17.01.2024)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Orserdu OR elacestrant OR RAD1901	58
#2	breast neoplasm* OR breast cancer* OR breast tumor* OR mammary cancer* OR malignant neoplasm of breast OR breast malignant neoplasm* OR malignant tumor of breast OR breast malignant tumor* OR cancer of breast OR human mammary carcinoma* OR breast carcinoma*	34 252
#3	ER-positive OR oestrogen receptor positive OR estrogen receptor positive OR ER+	183 253
#4	HER2-negative OR human epidermal growth factor receptor 2 negative OR epidermal growth factor receptor 2 negative OR HER2-	48 409
#5	advance* OR locally advance* OR metastatic	2 794 856
#6	ESR1 mutation OR ESR1-mut OR human estrogen receptor 1 mutation OR human estrogen receptor alpha mutation OR ESR1 OR estrogen receptor 1 OR estrogen receptor alpha OR ERS1 mutation positive OR oestrogen receptor 1	27 319
#7	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6	15

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

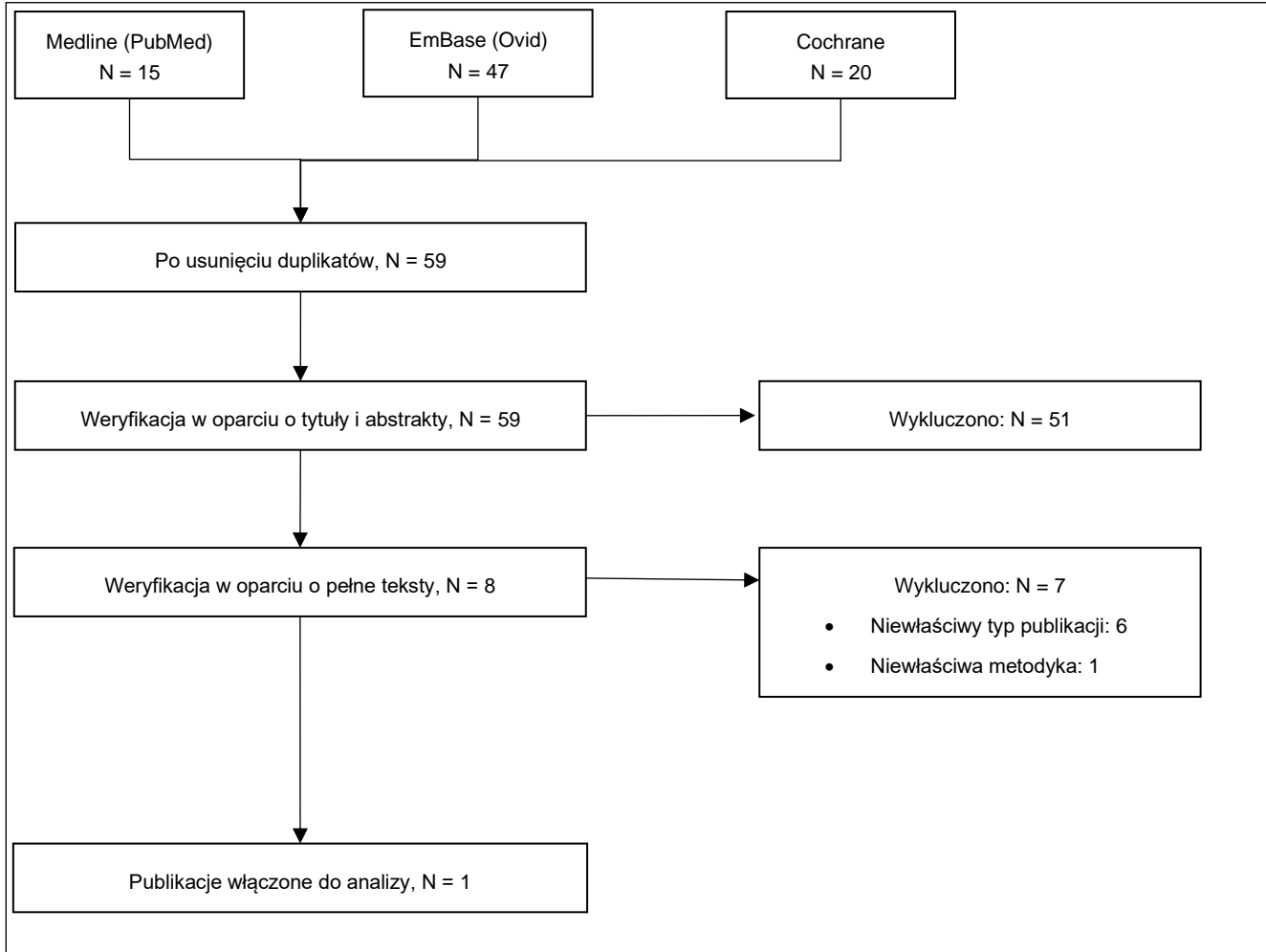
**Tabela 36. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Orserdu w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 17.01.2024)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Orserdu OR elacestrant OR RAD1901 ).af.	192
#2	(breast neoplasm* OR breast cancer* OR breast tumor* OR mammary cancer* OR malignant neoplasm of breast OR breast malignant neoplasm* OR malignant tumor of breast OR breast malignant tumor* OR cancer of breast OR human mammary carcinoma* OR breast carcinoma*).af.	746 231
#3	(ER-positive OR oestrogen receptor positive OR estrogen receptor positive or ER+).af.	244 399
#4	(HER2-negative OR human epidermal growth factor receptor 2 negative OR epidermal growth factor receptor 2 negative or HER2-).af.	77 705
#5	(advance* OR locally advance* OR metastatic).af.	2 518 241
#6	(ESR1 mutation OR ESR1-mut OR human estrogen receptor 1 mutation OR human estrogen receptor alpha mutation OR ESR1 OR estrogen receptor 1 OR estrogen receptor alpha OR ERS1 mutation positive OR oestrogen receptor 1).af.	33 814

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	1 AND 1 AND 3 AND 4 AND 5 AND 6	47

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 11.5. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 10. Diagram selekcji publikacji

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

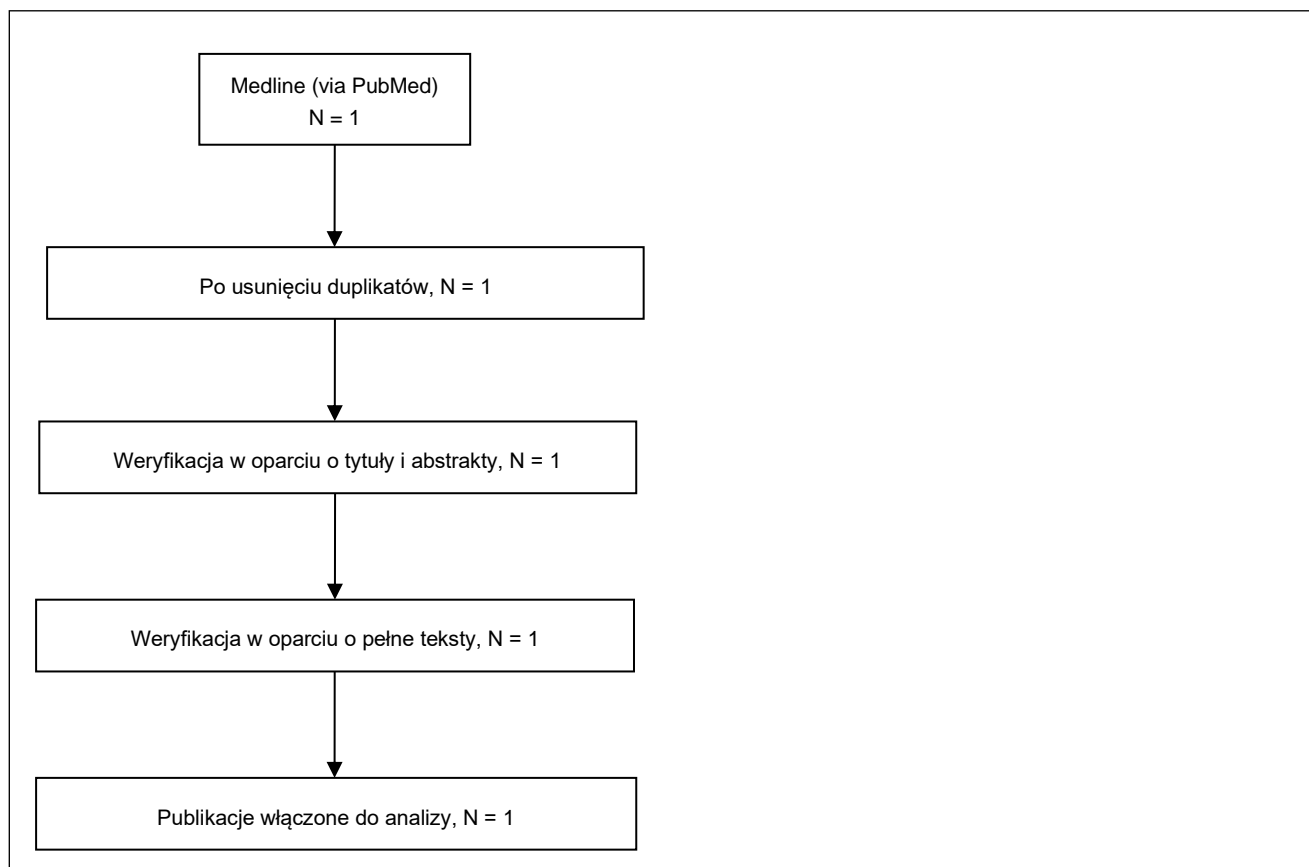
### 11.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 37, Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Orserdu [data ostatniego wyszukiwania: 17.01.2024]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 748 259
#2	(Orserdu) OR (elacestrant) OR (RAD1901)	58
#3	(#1) AND (#2)	1

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.7. Diagram selekcji HTA



**Rysunek 11. Diagram selekcji analiz HTA**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.