



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 3/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie letrozolu
w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9
realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia
chemioterapii niestandardowej”**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 (nowotwory złośliwe trzonu macicy, nieokreślone) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Podawanie letrozolu w wymienionym wskazaniu dotyczyło w praktyce kilku chorych w skali roku. Istnieją skutecznie działające komparatory dla wymienionej technologii, ale może być ona lekiem trzeciego rzutu.

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 02.10.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: „letrozol w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9” – nowotwór złośliwy trzonu macicy, nieokreślone.

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 06.11.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13.

Problem zdrowotny

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest zaliczany do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 65%). Częstość zachorowań w Polsce wzrasta — w ostatnich latach rejestruje się około 4800 nowych zachorowań rocznie na tego raka (standaryzowany współczynnik zachorowalności — ok. 14,5/100 000). Każdego roku w Polsce na raka trzonu macicy umiera około 950 chorych (standaryzowany współczynnik zgonów — ok. 2,5/100 000). Większość zachorowań występuje u kobiet po menopauzie (75%).

W etiologii podstawowe znaczenie ma nadmierne pobudzenie przez estrogeny bez przeciwstawnego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne



spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika (ziarniszczyk, drobnotorbielkowe zwyrodnienie jajników), rodzinne występowanie raka piersi, endometrium i jelita grubego.

Postępowaniem z wyboru u chorych na raka trzonu macicy jest leczenie chirurgiczne. Aby ustalić zaawansowanie choroby, niezbędne jest wykonanie laparotomii lub laparoskopii, a terapia uzupełniająca zależy od stopnia klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej. Podstawą zastosowania leczenia uzupełniającego jest — oprócz stopnia zaawansowania

i zróżnicowania nowotworu — ocena stwierdzonych w wyniku operacji czynników niekorzystnego rokowania (wysokiego ryzyka nawrotu), do których — poza szczególnymi postaciami histologicznymi (rak jasnokomórkowy, rak surowicy brodawkczakowaty) oraz niską dojrzałością nowotworu — należą: wiek chorej > 70 lat, inwazja przestrzeni naczyń limfatycznych, wielkość guza i lokalizacja w dolnej części jamy macicy.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez estrogeny jest warunkiem wstępnym odpowiedzi na leczenie w przypadkach, gdy tkanka nowotworowa jest zależna od obecności estrogenów i gdy stosuje się leczenie endokrynologiczne. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu aromatazy, który przekształca androgeny nadnerczowe — przede wszystkim androstenedion i testosteron — w estron i estradiol.

W związku z tym zatrzymanie biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej może być osiągnięte przez wybiórcze zahamowanie enzymu aromatazy.

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy (AI). Hamuje enzym aromatazę poprzez konkurencyjne wiązanie się z hemem aromatazy-cytochromu P450, co prowadzi do zmniejszenia biosyntezy estrogenu we wszystkich tkankach, w których jest obecny.

Alternatywne technologie medyczne

Według zaleceń PUO 2011 u pacjentów z nowotworem trzonu macicy w zakresie hormonoterapii podaje się najczęściej octan medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg) i megestrol (dobowa dawka 160 mg). Stosowanie wyższych dawek octanu medroksyprogesteronu nie ma uzasadnienia. Alternatywnym postępowaniem jest podawanie tamoksyfenu (dobowa dawka 40 mg) w skojarzeniu z octanem medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg).

W opinii Krajowego Konsultanta ds. Onkologii Klinicznej świadczeniami alternatywnymi do letrozolu we wskazaniu nowotwór trzonu macicy były: octan megestrolu i goserelina.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny Altman 2012 zawierający pozostałe odnalezione badania spełniające kryteria wyszukiwania.

Podścieliskowy mięsak endometrium (ESS)

Autorzy przeglądu wśród pacjentów TBCC (Tom Baker Cancer Centre, Kanada) odnaleźli 4 przypadki leczenia ESS (ang. *endometrial stromal sarcoma* — podścieliskowy mięsak endometrium) przy zastosowaniu AI w latach 2000-2010. Średni czas stosowania AI wynosił 29,2 miesiące. Średnia wartość przeżycia całkowitego wyniosła 69,9 miesięcy. Wszystkie pacjentki na początku przeszły histerektomię brzuszną, a następnie pierwszą linią hormonoterapii był octan megestrolu, który został zamieniony na anastrozol ze względu na działania niepożądane (uderzenia gorąca, przybieranie na wadze, opuchliznę).

W wyniku przeszukiwania literatury autorzy przeglądu Altman 2012 odnaleźli 10 opisów przypadków (11 pacjentów) oraz 4 badania retrospektywne opisujące podanie AI u osób z ESS. Po wykluczeniu opisów przypadków z powodu możliwej stronniczości raportowania, pozostało 17 pacjentów. Spośród nich u 15 zaraportowano punkt końcowy:

- u jednej (7%) pacjentki odnotowano odpowiedź całkowitą (CR – ang. complete response)
- u dziewięciu (60%) pacjentek odnotowano odpowiedź częściową (PR – ang. partial response)
- u trzech (20%) pacjentek odnotowano stabilizację rozwoju nowotworu (SD – ang. stable disease)
- u trzech (20%) pacjentek odnotowano progresję choroby (PD – ang. progressive disease)

Na podstawie tych badań autorzy przeglądy oszacowali, że współczynnik odpowiedzi ogólnej (ORR – ang. overall response rate) przy stosowaniu AI w ESS wyniósł 67%.

Mięsak gładkokomórkowy (LMS)

Autorzy przeglądu wśród pacjentów TBCC odnaleźli 3 przypadki leczenia LMS przy zastosowaniu AI w latach 2000-2010. Średni czas stosowania AI wynosił 4,2 miesiące. Średnia wartość przeżycia całkowitego wyniosła 44,3 miesiący. Wszystkie pacjentki na początku przeszły histerektomię brzuszną, a następnie pierwszą linią hormonoterapii był anastrozol, podawany 1 mg dziennie (u jednej pacjentki zamieniono na letrozol (2,5 mg dziennie) ze względu na retencję płynów).

W wyniku przeszukiwania literatury autorzy przeglądu Altman 2012 odnaleźli 1 opis przypadku (1 pacjent) oraz

2 badania retrospektywne opisujące podanie AI u osób z LMS. W sumie populacja wyniosła 45 osób u których zaraportowano punkt końcowy:

- u żadnej pacjentki nie odnotowano odpowiedzi całkowitej (CR – ang. complete response)
- u pięciu (11%) pacjentek odnotowano odpowiedź częściową (PR – ang. partial response)
- u osiemnastu (40%) pacjentek odnotowano stabilizację rozwoju nowotworu (SD – ang. stable disease)
- u dwudziestu dwóch (49%) pacjentek odnotowano progresję choroby (PD – ang. progressive disease)

Na podstawie tych badań autorzy przeglądy oszacowali, że współczynnik odpowiedzi ogólnej (ORR – ang. overall response rate) przy stosowaniu AI w LMS wyniósł 11%.

Bezpieczeństwo stosowania

W przeglądzie Altman 2012 autorzy zanotowali, że u pacjentek z ESS stosujących AI działania niepożądane występowały rzadko. Najczęściej raportowane to: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęki, przybieranie na wadze, uderzenia gorąca i nagłe zmiany nastroju. U pacjentek z LMS stosujących AI działania niepożądane najczęściej raportowane to: retencja płynów, przybieranie na wadze, zmęczenie.

W charakterystykach produktów leczniczych zawierających letrozol jako najczęściej występujące działania niepożądane wymieniono: brak łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy, depresja, bóle głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, niestrawność, zaparcie, biegunka, łysienie, zwiększona potliwość, wysypka (w tym: wysypka rumieniowa i wysypka plamisto-grudkowa, przypominająca zmiany tłuszczycowe, pęcherzykowa), bóle kostno-mięśniowe (w tym: bóle mięśni, kości i stawów), uderzenia gorąca, uczucie zmęczenia w tym astenia, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe, zwiększenie masy ciała.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wskazania dla letrozolu w zależności od leku obejmują:

- Leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie we wczesnym stadium inwazyjnego raka piersi z receptorami dla hormonów.
- Przedłużone leczenie uzupełniające hormonozależnego, inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, po uprzednim standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat
- Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, występującej fizjologicznie lub wywołanej sztucznie, u których wystąpił nawrót lub progresja procesu nowotworowego, a które uprzednio były leczone lekami o działaniu antyestrogenowym
- Leczenie neoadjuwantowe HER-2-ujemnego raka piersi z receptorami dla hormonów u kobiet po menopauzie,

- u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana
- Przedłużenie leczenia uzupełniającego u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po zabiegu chirurgicznym i standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem.
- Przedoperacyjna terapia u kobiet po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi, w celu umożliwienia przeprowadzenia późniejszego zabiegu oszczędzającego u kobiet, które nie były wcześniej rozważane jako kandydatki do chirurgii oszczędzającej. Leczenie po zabiegu chirurgicznym powinno być zgodne ze standardami.

Wszystkie leki będące na liście leków refundowanych i zawierające letrozol są objęte 100 % refundacją (lek dostępny bezpłatnie).

W okresie od stycznia 2012 do czerwca 2013 roku zostały złożone 3 wnioski (w 2012 r. 2, I-VI 2013 r. 1 wniosek) o leczenie letrozolem w rozpoznaniu odpowiadającym kodowi ICD-10 C54.9 w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Wydane zostały 4 zgody (w 2012 r. 2, I-VI 2013 r. 2 wnioski) na łączną kwotę 8 902,48 zł (w 2012 r. 5 309,92 zł, I-VI 2013 r 3 598,56 zł).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wytyczne Alberta Health Services (AHS) z 2013 r wskazują, że u pacjentów u których nowotwór złośliwy macicy wykazuje ekspresje receptorów estrogenowych oraz/lub progesteronowych, należy rozważyć zastosowanie terapii hormonalnej. Zalecają zastosowanie leku z grupy analogów GnRH (ang. *gonadotropin-releasing hormone* – hormon uwalniający gonadotropinę, np. leuprorelina, Zoladex) lub AI (np. anastrozol, letrozol) bądź progestagenów (np. octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu).

W artykule European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2012 r., autorzy rekomendują zastosowanie hormonoterapii jedynie w przypadku nowotworów złośliwych macicy pochodzenia endometrialnego. Zalecają głównie progestageny, ale również tamoksyfen oraz AI.

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2012 r. wskazują, że w hormonoterapii raka endometrium zastosowanie mają głównie progestageny, rzadziej podaje się tamoksyfen oraz AI. Nie wykryto różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi lekami, dawkowaniem oraz schematem terapii. Hormonoterapia przy użyciu progestagenów wykazała dobre efekty u pacjentów z nowotworem, który charakteryzował się: ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych, brakiem objawów lub pojedynczymi przerzutami. NCCN rekomenduje zastosowanie:

- pooperacyjnej hormonoterapii u pacjentów z podścieliskowym mięśniakiem endometrium (ESS – ang. endometrial stromal sarcoma) II-IV stopnia (zazwyczaj octan megestrolu lub medroksyprogesteron)
- hormonoterapii w leczeniu nawrotów oraz nieoperacyjnych ESS.

NCCN na podstawie danych niskiej jakości doszło do konsensusu, że można zastosować hormonoterapię leczeniu podścieliskowego mięsaka endometrium I stopnia (zalecany jest tamoksyfen, analogi GnRH lub AI).

W wytycznych z 2012 r. Polska Unia Onkologii podaje, że u pacjentów z rakiem endometrium w hormonoterapii stosuje się progestageny (octan medroksyprogesteronu lub megestrol). Alternatywnym postępowaniem jest podawanie tamoksyfenu (dobowa dawka 40 mg) w skojarzeniu z octanem medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg).

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu „Letrozol w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 (nowotwory złośliwe trzonu macicy, nieokreślone)”, AOTM-BP-431-16/2013, styczeń 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.