



**Stanowisko nr 26/08/2009 z dnia 6 kwietnia 2009 r.  
w sprawie finansowania ze środków publicznych  
anastrozolu (Arimidex®) w leczeniu wspomagającym pierwszego  
rzutu wczesnego hormonozależnego raka piersi raka piersi  
we wczesnym stadium**

**Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje finansowanie ze środków publicznych anastrozolu (Arimidex®) w leczeniu wspomagającym pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu najtańszego odpowiednika w tej grupie.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Anastrozol, w porównaniu do tamoksyfenu, okazał się skuteczniejszy w pierwszym rzucie terapii adiuwantowej w raku piersi, istotnie wydłużając czas przeżycia bez objawów choroby i czas do wystąpienia wznowy, ale jednocześnie nie poprawiał ogólnego przeżycia ani jakości życia leczonych pacjentów. Ponadto, stosowanie anastrozolu wiąże się z istotnie częstszymi i cięższymi działaniami niepożądanymi. Arimidex® jest najdroższym preparatem w swojej grupie, wielokrotnie bardziej kosztownym od tamoksyfenu, co nie znajduje uzasadnienia w zdecydowanie lepszym profilu efektywności klinicznej, ani - tym bardziej - w profilu bezpieczeństwa.

**Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7662-21/CK/09) z dnia 9 stycznia 2009 roku, na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych.

**Problem zdrowotny**

Rak piersi w Polsce stanowi około 20% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. W ciągu ostatnich kilku lat zachorowalność wzrosła o około 4-5%. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce, u mężczyzn stanowi rzadkość. Według Krajowego Rejestru Nowotworów Złośliwych w 2006 zarejestrowano 97 mężczyzn z tym nowotworem i ponad 13 322 nowych zachorowań wśród kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności - 44,2/100000). Rak piersi jest przyczyną największej liczby zgonów wywołanych przez nowotwory złośliwe występujące u kobiet w Polsce, przy czym od kilku ostatnich dekad obserwowany jest w naszym kraju trend wzrostowy w zakresie umieralności z powodu raka piersi. Według najnowszych danych, rak piersi stanowi przyczynę zgonu niemal 13% wszystkich przypadków z rozpoznaniem nowotworów złośliwych. Najczęściej chorują kobiety pomiędzy 45 a 69 rokiem życia,

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



a odsetek zgonów z powodu nowotworu piersi jest prawie 2 razy mniejszy niż odsetek zachorowań. Najważniejszymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka piersi należą: starszy wiek, wczesna menarche i późna menopauza, długotrwałe stosowanie leków hormonalnych, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, obecność łagodnych chorób rozrostowych piersi. Do genetycznych czynników ryzyka należą zarówno rodzinne występowanie nowotworu jak i nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2. Podstawową metodą zmniejszenia umieralności jest wczesne wykrywanie tego nowotworu w ramach prawidłowo zaprojektowanych i realizowanych badań przesiewowych (skrining) opartych na badaniu mammograficznym. Każde podejrzenie procesu nowotworowego w piersi powinno być zweryfikowane badaniem histopatologicznym. W około 70% przypadków, wzrost raka piersi jest zależny od stymulacji żeńskimi hormonami płciowymi, co jest wykorzystywane w leczeniu uzupełniającym tego nowotworu. [1]

Wczesny rak piersi obejmuje zaawansowanie procesu nowotworowego aż po stadia IIA i IIB, czyli guz poniżej 5cm z przerzutami do węzłów chłonnych po stronie guza (węzły ruchome) lub guz powyżej 5cm, nie naciekający ścian klatki piersiowej lub skóry bez przerzutów do węzłów chłonnych. [2]

### **Obecna standardowa terapia**

Postępowanie w raku sutka dzieli się zasadniczo na leczenie miejscowe i ogólne, stosowane w kombinacjach zależnych od zaawansowania nowotworu celem doszczętnego usunięcia guza lub terapii paliatywnej. Do metod miejscowych należą poszczególne rodzaje zabiegów operacyjnych oraz radioterapia. Leczenie systemowe polega na stosowaniu chemioterapeutyków (schematy wielolekowe oparte na anatracyklinach), leków hormonalnych w guzach hormonozależnych (m.in. antyestrogenów – tamoksyfen, oraz inhibitorów aromatazy – letrozol i eksemestan) oraz terapii biologicznych przeciwciałami monoklonalnymi w razie nadekspresji receptora HER2 (trastuzumab). [1,2]

### **Proponowana terapia**

Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest produkowany głównie w tkankach obwodowych na drodze przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron ulega następnie przekształceniu do estradiolu. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi poprawę wywołuje zmniejszenie stężenia estradiolu we krwi. W testach laboratoryjnych stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie anastrozolu w dawce 1 mg na dobę powoduje zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80%. Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej. Anastrozol podawany w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu zarówno bez, jak i po stymulacji wydzielania przez ACTH. Dlatego w czasie leczenia anastrozolem nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów. [3]

Armidex® jest zarejestrowany jest w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, ale jego skuteczność nie została potwierdzona u pacjentek z guzami bez receptora estrogenowego, chyba że obserwowano u nich odpowiedź kliniczną na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem. Ponadto, anastrozol zarejestrowany jest w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego. [3]

Wnioskodawca ubiegał się o refundację w leczeniu raka piersi bez podziału na stadium zaawansowania. [2]

Arimidex® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych á 1mg. Dzienna dawka leku to 1mg bez względu na stopień zaawansowania nowotworu oraz choroby współistniejące. [3]

## **Skuteczność proponowanej terapii**

Przedstawione badania kliniczne wskazują na przewagę anastrozolu nad tamoksyfenem w zakresie czasu przeżycia wolnym od objawów choroby, czasu do wznowy, czasu do odległej wznowy, czasu przeżycia wolnego od zdarzeń oraz czasu przeżycia bez progresji, zarówno w przypadku leczenia anastrozolem jako terapii pierwszego rzutu jak i włączenia terapii anastrozolem po 2-3 latach terapii tamoksyfenem. Wyniki te nie przekładają się jednak na całkowite przeżycie chorych, ani na lepszą jakość życia mierzoną kwestionariuszem FACT-B charakterystycznym dla raka piersi – oba wyniki były nieistotne statystycznie, co oznacza brak przewagi anastrozolu nad tamoksyfenem w zakresie twardych punktów końcowych. [2]

Obecnie nie są dostępne publikacje badań porównujących między sobą inhibitory aromatazy: anastrozol vs. letrozol i anastrozol vs. eksemestan.

## **Bezpieczeństwo terapii**

Anastrozol, z racji mechanizmu działania, powoduje zmniejszenie stężenia estrogenów we krwi co może pociągać ze sobą objawy wypadowe podobne do tych w menopauzie: uderzenia gorąca (bardzo często, ale rzadziej niż tamoksyfen), osłabienie, zaburzenia libido i dyspareunia, zaburzenia mineralizacji kości (wyższe ryzyko złamań niż w terapii tamoksyfenem). [2,3]

Anastrozol, w porównaniu do tamoksyfenu, w 100 miesięcznej obserwacji, zwiększa ryzyko wystąpienia raka jelita grubego (NNH=154) oraz płuc (NNH=171), ale zmniejsza ryzyko wystąpienia raka jajnika (NNH dla tamoksyfenu=118) oraz endometrium (NNH dla tamoksyfenu=310). [2]

## **Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika**

Dzienna terapia anastrozolem kosztuje ok. ■ złotych, podczas gdy terapia tamoksyfenem to wydatek rzędu 0,5 złotego. Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazuje, że jeden dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) w przypadku zastąpienia tamoksyfenu anastrozolem kosztuje ok. 63 tysiące złotych, a wynik ten jest mocno zależny od małego badania jakości życia (26 pacjentów) na którym oparto analizę. Analiza wpływu na budżet wskazuje, że w pierwszym roku od wprowadzenia leku na listę leków refundowanych na zasadach proponowanych przez wnioskodawcę, wydatki płatnika publicznego zwiększą się o 6 mln. zł., a w kolejnych latach odpowiednio o ok.: 12, 18, 23 i 29 mln zł. [2]

## **Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko eksperckie prof. M. Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej
2. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Arimidex