



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktu leczniczego Halaven (erybulina),
0,44 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, fiolka o
pojemności 2 ml,
kod EAN: 5909991004569,
w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo
zaawansowanego
i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-10/2013

Data ukończenia: 18 lipca 2013 r.

Wykaz skrótów

AE – Analiza Ekonomiczna

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *Adverse Event*)

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AGO – *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie*

AK – Analiza Kliniczna

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

AR – Analiza Racjonalizacyjna

AW – Analiza Wnioskodawcy

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

bd - brak danych

BIA – Analiza Wpływu na Budżet (ang. *Budget Impact Analysis*)

CECOG – Central European Cooperative Oncology Group

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)

EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)

FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)

ERB - erybulina

G-CSF – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (z ang. *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*)

HTZ – hormonalna terapia zastępcza

i.v. – dożylnie (łac. *in venam*)

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe) (ang. *Mean Difference*)

N – liczba pacjentów w badaniu

n – liczba pacjentów w grupie

nd – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NNH – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie niekorzystnego albo uniknąć wystąpienia korzystnego badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (ang. *Number Needed to Harm*)

NS – wynik nieistotny statystycznie

NNT – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie korzystnego albo uniknąć wystąpienia niekorzystnego badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (ang. *Number Needed to Treat*)

OR – iloraz szans (ang. *Odds Ratio*)

p – wartość p wskazująca na poziom istotności statystycznej

PLC – placebo

p.o. – doustnie (łac. *per os*)

RB – korzyść względna; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia korzystnego w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora (ang. *Relative Benefit*)

RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika

refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. poz. 388)

RR – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*)

RSS – mechanizm podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *Serious Adverse Event*)

s.c. – podskórnice (łac. *sub cutem*)

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TNM – system oceny stopnia zaawansowania nowotworu, obejmujący ocenę guza pierwotnego (*tumor*), znajdujących się wokół niego węzłów chłonnych (*nodes*) oraz stwierdzenie obecności bądź braku przerzutów do narządów odległych (*metastases*)

TPC – leczenie z wyboru lekarza (ang. *treatment of physician's choice*)

UCZ – urzędowa cena zbytu

URPLWMiPB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa 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.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - Eisai Europe Limited

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eisai Europe Limited, działającej przez pełnomocnika Valeant Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eisai Europe Limited.

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	36
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	36
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	36
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	45
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	51
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	61
4. Ocena analizy ekonomicznej	63
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	63
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	64
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	68
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	69
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	70
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	70
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	72
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	73
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	73
5. Ocena analizy wpływu na budżet	75
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	79
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	79
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	81
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	81
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	82
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	82
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	82
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	84
9.1. Rekomendacje kliniczne	84
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	87
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	89
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	90
11. Opinie ekspertów.....	92
12. Kluczowe informacje i wnioski	96
13. Źródła.....	101
14. Załączniki	104

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 15.05.2013 r. MZ-PLA-460-18228-7/JOS/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Halaven (erybulina), 0,44 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, fiolka 2 ml, kod EAN: 5909991004569

Wnioskowane wskazanie:

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym: Leczenie erybuliną w monoterapii pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby, oraz jej monitorowanie. Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancje z grupy antracyklin, taksanów [REDAKTOWANE], chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania

Zgodnie z pismem zlecającym: w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie dla pacjenta

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[REDAKTOWANE]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDAKTOWANE]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**Wnioskodawca:*

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Eisai Europe Ltd.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Accord Healthcare Limited: Capecitabine Accord (kapecytabina), Gemcitabine Accord (gemcytabina), Paclitaxelum Accord (paklitaksel), Docetaxel Accord (docetaksel), Doxorubicinum Accord (doksorubicyna)
2. Actavis Group PTC ehf.: Capecitabine Actavis (kapecytabina), Gembin (gemcytabina), Gitrabin (gemcytabina), Vinorelsin (winorelbina), Sindaxel (paklitaksel), Camitotic (docetaksel)^a, Doxorubicin Actavis (doksorubicyna)
3. Alfred E. Tiefenbacher (GmbH & Co. KG): Docefim (docetaksel)
4. Alvogen IPCo S.a.r.l. Xalvobin (kapecytabina)
5. BMM PHARMA AB: Vinorelbin Lefarm (winorelbina)
6. Caduceus Pharma Ltd.: Gemcitabine Caduceus Pharma (gemcytabina)
7. Cancernova GmbH Onkologische Arzneimittel: Gemcitabin Cancernova (gemcytabina)
8. CELON PHARMA Sp. z o.o.: Gemcel (gemcytabina)
9. CSC Pharmaceuticals Handels GmbH: Gemcitabine CSC (gemcytabina)
10. Delfarma Sp. z o.o. Gemzar (gemcytabina)
11. Dr. Schlichtiger GmbH Paclitaxel Dr. Schlichtiger (paklitaksel)
12. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG: Gemsol (gemcytabina), Gemcitabin-Ebewe (gemcytabina), Gemliquid (gemcytabina), Vinorelbin-Ebewe (winorelbina), Paclitaxel-Ebewe (paklitaksel), Docetaxel-Ebewe (docetaksel)
13. Egis Pharmaceuticals PLC: Dercin (gemcytabina), Gemcitabine EGIS (gemcytabina), Coloxet (kapecytabina), Egilitax (paklitaksel), Taxegis (docetaksel)
14. Eli Lilly Nederland B.V.: Gemzar (gemcytabina)
15. Fair-Med Healthcare GmbH: Gemcitabine Pharma-Data (gemcytabina)
16. Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.: Gemcit (gemcytabina), Paclitaxel Kabi (paklitaksel)
17. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.: Capecitabine Glenmark (kapecytabina)
18. Hospira UK Limited: Gemcitabine Hospira (gemcytabina), Vinorayne (winorelbina), Paclitaxel Hospira (paklitaksel), Paclitaxin (paklitaksel), Docetaxel Hospira (docetaksel)
19. ICN Polfa Rzeszów S.A.: Gemcitin (gemcytabina)
20. Intas Pharmaceuticals LimitedL Capecitabine Intas (kapecytabina)
21. KRKA: Capecitabine Krka (kapecytabina)
22. Lek Pharmaceuticals d.d.: Gemcitabine Sandoz (gemcytabina)
23. medac Gesellschaft fur klinische Specialpraparate mbH: Gemcitabine medac (gemcytabina), Navirel (winorelbina), Paclimedac (paklitaksel)
24. Mylan S.A.S.: Gemcitabine Mylan (gemcytabina)
25. Pharma-Data Ltd: Gemcitabine Pharma-Data (gemcytabina)
26. PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. Vopecidex (kapecytabina)
27. Pierre Fabre Medicament: Navelbine (winorelbina)
28. Pfizer Europe MA EEIG: Docetaxel Pfizer (docetaksel)
29. Pharmaki Generics Ltd.: Docetaxel Pharmaki Generics (docetaksel)
30. RATIOPHARM GMBH: Gemcitabin-ratiopharm (gemcytabina)
31. Roche Registration Ltd.: Xeloda (kapecytabina)
32. Sandoz GmbH: Neocitec (winorelbina), Gemaxibin (gemcytabina), Docetaxel Lek (docetaksel)
33. Sigillata Ltd: Gemalata (gemcytabina), Getmisi (gemcytabina)
34. STADA Arzneimittel AG: Gemstad (gemcytabina), Docetaxel STADA (docetaksel)
35. Strides Arcolab International Limited: Vinorelbine Strides (winorelbina), Gemcitabine Strides (gemcytabina), Docetaksel Strides (docetaksel)
36. SymPhar Sp. z o.o.: Symtabin (gemcytabina), Symloda (kapecytabina), Symtaxel (docetaksel)
37. TEVA Pharma B.V: Capecitabine Teva (kapecytabina), Gemcitabine Teva (gemcytabina), Gemciteva (gemcytabina), Vinorelbine Teva (winorelbina)
38. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.: Paclitaxelum TEVA (paklitaksel), Docetaxel Teva Generics (docetaksel)
39. VIPHARM S.A.: Gemcitabine Vipfarm (gemcytabina), Vinorelbine Vipfarm (winorelbina)
40. Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. Paclitaxel WZF (paklitaksel)
41. Zakłady Farmaceutyczne Polfa Łódź S.A.: Gemcitabine Polfa Łódź (gemcytabina)
42. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.: Gemcitabine Polpharma (gemcytabina), Vinorelbine Polpharma (winorelbina), Capecitabine Polpharma (kapecytabina)

^a dnia 10.07.2013 r. decyzją Głównego Inspektora Farmaceutycznego została wycofana z obrotu na terenie Polski jedna z serii tego leku www.gif.gov.pl/rep/gif/pdf-y/WC/2013/WC_2013-07-10-054.pdf

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Halaven (erybulina), 0,44 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, fiolka 2 ml, kod EAN: 5909991004569, w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)” wpłynął do AOTM dnia 15 maja 2013 r., pismem znak: MZ-PLA-460-18228-7/JOS/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna „Halaven® (erybulina) w leczeniu zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu chemioterapii z użyciem antracyklin, taksanów [redacted]”

- Analiza ekonomiczna „Halaven® (erybulina) w leczeniu zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu chemioterapii z użyciem antracyklin, taksanów [redacted]”

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i analiza racjonalizacyjna „Halaven® (erybulina) w leczeniu zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu chemioterapii z użyciem antracyklin, taksanów [redacted]”

Elementem dołączonej dokumentacji był również projekt programu lekowego [redacted]

Dnia 18 czerwca 2013 r., pismem znak AOTM-OT-4351-10(20)/PK/2013, Agencja wystąpiła do Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych dotyczących refundacji i liczby pacjentów w latach 2010-2012 oraz do 03.2013 r. Odpowiedź uzyskano dnia 8 lipca 2013 r., pismem znak NFZ/CF/DGL/2013/073/0211/W/17563.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: „Podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby”.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby.
Rekomendacja Prezesa Agencji Technologii Medycznych nr 26/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.	<u>Uzasadnienie:</u> Erybulinę (Halaven) oceniono tylko w jednym, niezależnym badaniu, w którym porównywano ją z tzw. terapią z wyboru lekarza, w której znajdowały się także leki o mniejszej skuteczności w zaawansowanym raku sutka (gemcytabina lub ponownie stosowane antracykliny i	<u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskiej Unii Onkologii (PUO) – 2011 (Jassem J, Krzakowski M., red. Rak piersi. W: Krzakowski M et al., red. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r.) nie wymieniono erybuliny ani nie wskazano schematów stosowanych powyżej II linii leczenia. Wśród międzynarodowych wytycznych przegląd interwencji rekomendowanych we wnioskowanym wskazaniu wykazał brak

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	taksoidy). W niezależnej ocenie nie było statystycznie istotnych różnic dla przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnika tzw. obiektywnych korzyści klinicznych (obiektywne odpowiedzi i stabilizacja choroby). Leczenie erybuliną wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, w tym poważnych (leukopenia, neuropatia). Korzyści związane ze stosowaniem erybuliny są więc niepewne i przeważane przez istotne działania niepożądane. Lek jest około 8-15 razy droższy niż stosowane obecnie w zaawansowanym raku sutka (winorelbina i kapecytabina).	ustalonych standardów postępowania. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2012) uważa, że erybulina ze względu na profil bezpieczeństwa prawdopodobnie nie zastąpi kapecytabiny czy też winorelbiny i powinna być stosowana jako trzecia albo czwarta linia leczenia po zastosowaniu tych leków. Odnaleziono jedno badanie kliniczne III fazy dotyczące stosowania erybuliny u pacjentów z rakiem piersi EMBRACE i wszystkie odnalezione dowody wtórne opierają się na wynikach tego badania, w którym obserwowano grupę pacjentek przyjmującą erybulinę i porównywaną do grupy przyjmującej inne leczenie z wyboru lekarza (TPC). Zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia pacjentów i statystycznie istotny wyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych. Natomiast różnice zaobserwowane w medianie czasu przeżycia wolnego od progresji według niezależnego przeglądu nie osiągnęły istotności statystycznej i nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w czasie trwania odpowiedzi. Należy mieć na uwadze ograniczenia interpretacyjne wyników powyższego badania wynikające z nietypowego ramienia kontrolnego czyli innego leczenia wybranego przez lekarza (które jest definiowane, jako monoterapia cytostatykami lub lekami hormonalnymi lub biologicznymi zarejestrowanymi do leczenia nowotworów i stosowanymi zgodnie z lokalną praktyką, radioterapią lub leczeniem objawowym), ponieważ nie jest jasne jak odpowiednio przełożyć te wyniki na praktykę kliniczną. W opinii [redacted] niewykazanie znamiennej różnicy na korzyść erybuliny w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wyższy odsetek działań niepożądanych w ramieniu erybuliny, w tym występowanie neutropenii 3. i 4. stopnia, gorączki neutropenicznej i obwodowych neuropatii, przemawia za usunięciem przedmiotowej technologii medycznej z wykazu świadczeń finansowanych ze środków publicznych, które są gwarantowane w ramach schematu chemioterapii niestandardowej.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Do dnia złożenia niniejszej AWA Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji w sprawie refundacji substancji czynnych: docetaksel, paklitaksel, doksorubicyna, gemcytabina, winorelbina i [redacted] we wskazaniu rak piersi. Wydane dokumenty dotyczyły innych wskazań i nie będą tutaj prezentowane.

2.4. Problem zdrowotny

Poniższe cytaty, o ile nie zaznaczono inaczej, pochodzą z „Analizy Problemu Decyzyjnego” wnioskodawcy

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Nowotwór złośliwy sutka, ICD-10: C50

„(...) Rak sutka, nazywany inaczej rakiem piersi, jest nowotworem złośliwym pierwotnie wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego (Krzemieniecki 2012, Nienartowicz 2011a). Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce, jak i w wielu krajach na świecie. Stanowi także jedną z głównych przyczyn zgonów u kobiet powyżej 50. roku życia (Dębski 2011). Częstość występowania raka piersi w populacji mężczyzn jest bardzo niska (około 1% ogółu zachorowań) i nie jest uznawana za istotny problem zdrowia publicznego (Krzemieniecki 2012, Szewczyk 2011).”

Epidemiologia

„Rak piersi jest drugim po raku płuca najczęstszym nowotworem złośliwym w skali świata (około 1,4 miliona nowych przypadków w 2002 roku), odpowiedzialnym za 34% wszystkich nowotworów diagnozowanych u kobiet i 23% zachorowań na nowotwory płci żeńskiej. (...) Standaryzowane wskaźniki zapadalności rocznej dla Ameryki Północnej, Australii i krajów północnej i zachodniej Europy wynoszą 90-100 przypadków na 100

000 osób i należą do najwyższych na świecie. Natomiast najniższa zapadalność (< 25 przypadków na 100 000 osób rocznie) jest obserwowana w większości krajów Afryki, a także Azji Południowo-Wschodniej. (...) Ponad połowa wszystkich zgonów z powodu raka piersi przypada na kraje rozwijające się (Szewczyk 2011).

Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet. (...)

Biorąc pod uwagę najnowsze dostępne **dane z roku 2010**, zaprezentowane na stronach Krajowego Rejestru Nowotworów, **standaryzowany współczynnik zapadalności** na nowotwory złośliwe sutka wyniósł **49,6 zachorowań na 100 000 kobiet**, oraz **0,4 przypadku na 100 000 mężczyzn**. Z kolei standaryzowane współczynniki zgonów wyniosły wśród kobiet 13,7 na 100 000 oraz 0,2 przypadku na 100 000 mężczyzn rocznie (KRN 2012).

(...) Głównym źródłem polskich danych jest Krajowy Rejestr Nowotworów, według którego rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce: zarejestrowano 15 752 nowe zachorowania na raka piersi i 5 242 zgony z powodu tego nowotworu (dane z 2009 r.). Z danych tych wynika także, że częstość zachorowań na raka piersi w populacji Polek zwiększa się z wiekiem i najczęściej wykrywany jest on w grupie kobiet między 50. a 64. rokiem życia. Widoczny jest też ciągły wzrost liczby zachorowań, przy jednoczesnej stabilizacji współczynnika umieralności (Madej 2010). W publikacji *Didkowska 2009* przedstawiono wykonane przez Zakład Epidemiologii Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie prognozy dotyczące zapadalności na raka piersi w Polsce w latach 2010-2025, wskazujące na zwiększanie się zachorowalności na nowotwory piersi we wszystkich grupach wiekowych, z największym wzrostem w grupie kobiet między 50. a 69. rokiem życia. (...)

(...) Ponieważ większość chorych rozpoznawana jest w stadiach wcześniejszych, niezaawansowanych (I-IIIa), należy mieć na uwadze, że faktyczna populacja docelowa powinna uwzględniać zarówno chore z rozpoznaniem w stadium zaawansowanym oraz te, u których mimo leczenia (np. adjuwantowego) wystąpi progresja do stadium zaawansowanego. Precyzyjne oszacowanie liczby tych chorych powinno obejmować modelowanie przepływu populacji, uwzględniające rozkłady stadiów choroby wśród nowodiagnostowanych, śmiertelność i czas do progresji, odrębnie dla każdego roku, z okresu co najmniej kilku-kilkunastu lat wstecz. W ten sposób możliwe byłoby oszacowanie np. ile chorych rozpoznanych w stadiach I-IIIa w 2007 roku, w roku 2013 będzie już w stadium zaawansowanym i wstępnie kwalifikowało się będzie do leczenia erybuliną, itd. dla każdego roku. Niestety, rzeczywiste dane potrzebne do wiarygodnego wykonania takiego modelowania dla warunków polskich są niedostępne, można jednak wykonać przybliżenie, zgodnie z metodyką zastosowaną w podobnym celu przez brytyjski NICE (NICE CG81)."

Tabela 2. Epidemiologia nowotworów sutka (C50 wg ICD 10) w latach 2007-2010 (wg KRN)

Parametr	2007		2008		2009		2010	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Liczba zachorowań	14 484	87	14 576	119	15 752	112	15 784	107
Standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100 tys. osób)	47,7	0,3	47,1	0,4	50,4	0,4	49,6	0,4
Standaryzowany współczynnik zgonów (na 100 tys. osób)	14,5	0,2	14,7	0,1	14,1	0,2	13,7	0,2

Źródło: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>

Etiologia i patogeneza

„Przyczyny wystąpienia raka piersi nie zostały dotychczas jednoznacznie zidentyfikowane. U 75% kobiet z rozpoznaniem tego nowotworu nie stwierdza się ekspozycji na określone czynniki ryzyka. Jednakże w rozwoju choroby wskazuje się na istotną rolę płci żeńskiej, wieku, a także występowania raka piersi w wywiadzie osobistym i rodzinnym (Krzemieniecki 2012, Szewczyk 2011). Szczegóły dotyczące czynników ryzyka wystąpienia raka piersi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi (Szewczyk 2011).

Ryzyko względne	Czynnik
> 4,0	<ul style="list-style-type: none"> •płeć żeńska •wiek (> 65. vs < 65. roku życia; ryzyko wzrasta w kolejnych grupach wiekowych do 80. roku życia) •dwie lub więcej krewnie 1-stopnia z rakiem piersi rozpoznany w młodym wieku •mutacje genów BRCA1 i BRCA2 •przebyty rak piersi w wywiadzie •„wysoka gęstość” piersi •atypowa hiperplazja
2,1-4,0	<ul style="list-style-type: none"> •jedna krewna 1-stopnia z rakiem piersi w wywiadzie •ekspozycja na promieniowanie jonizujące •wysoka gęstość kości (pomenopauzalna)
1,0-2,0 (czynniki związane ze stanem hormonalnym)	<ul style="list-style-type: none"> •późna pierwsza donoszona ciąża (> 30 lat) •wczesny wiek pierwszej miesiączki (<i>menarche</i>) (< 12 lat) •późna menopauza (> 55 lat) •brak donoszonej ciąży •brak karmienia piersią w wywiadzie •długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych •długotrwałe stosowanie HTZ (hormonalna terapia zastępcza)
1,1-2,0 (inne czynniki)	<ul style="list-style-type: none"> •otyłość (pomenopauzalna) •przebyty rak <i>endometrium</i>, rak jajnika lub rak jelita grubego w wywiadzie •wysokie spożycie alkoholu •wysoki wzrost •wysoki status społeczny

Ryzyko wystąpienia raka piersi jest zdecydowanie większe u kobiet niż u mężczyzn. Częstość występowania tego nowotworu w populacji mężczyzn jest bardzo niska, ale diagnozowane są najczęściej przypadki zaawansowanego stadium z gorszym rokowaniem. Prawdopodobieństwo rozwoju choroby zwiększa się wraz z wiekiem, począwszy od 35. roku życia. Jest ono największe u kobiet w wieku 50-70 lat, u których rejestruje się 32% ogółu diagnozowanych przypadków tego nowotworu. Narażenie zwiększa się ponad 4-krotnie, jeżeli choroba wystąpiła u dwóch lub więcej krewnych 1. stopnia, a jeżeli był to krewny < 35. roku życia – wzrasta ono jeszcze bardziej. Również wcześniejszy rak jednej piersi znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia raka drugiej piersi. Istotną rolę w etiologii choroby odgrywają uwarunkowania genetyczne, wśród których najczęściej wskazuje się na mutacje genów supresorowych BRCA1 i BRCA2, przy czym wymienia się także mutacje genu TP53 oraz obecność szeregu zespołów dziedzicznych. Szacuje się, że częstości występowania dziedzicznych postaci nowotworu wynosi od 5% do 10%. Prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi może być nawet 2-krotnie większe u kobiet długotrwałe stosujących doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą (HTZ). Do innych czynników związanych z regulacją hormonalną, wpływających na ryzyko wystąpienia raka piersi, zalicza się także wczesny wiek pierwszej miesiączki (< 12. roku życia), późną menopauzę (> 55. roku życia) lub macierzyństwo, albo brak dzieci (Krzemieniecki 2012, Szewczyk 2011).

Proces nowotworowy raka piersi jest najczęściej zlokalizowany w obrębie nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu mlecznego. Zmiany patologiczne mogą przyjmować charakter łagodnej lub atypowej hiperplazji lub najczęściej – raka w 2 stadiach: przedinwazyjnym (*in situ*) albo inwazyjnym (naciekającym).

W grupie raków naciekających najczęściej rozpoznawanym typem jest rak przewodowy, niewykazujący specjalnych cech histologicznych (*not otherwise specified*). W tej grupie rozróżnia się dodatkowo raka rdzeniastego, śluzotwórczego i cewkowego, oraz kilkanaście innych rzadkich typów utkania (łącznie częstość ich występowania jest mniejsza niż 1%). Ponadto, głównie dzięki upowszechnieniu badań mammograficznych, obecnie zwiększa się częstość występowania raka przewodowego *in situ* (DCIS, z ang. *Ductal Carcinoma In Situ*) (Jassem 2011).

Z kolei rak zrazikowy *in situ* (LCIS, z ang. *Lobular Intraepithelial Neoplasia In Situ*) wywodzi się pierwotnie z końcowych odcinków układu zrazikowo-pęcherzykowego i z biologicznego punktu widzenia obejmuje grupę niejednorodnych histologicznie rozrostów. Rak piersi o tej lokalizacji jest drugim pod względem częstości występowania naciekającym rakiem piersi (Jassem 2011).”

Klasyfikacja

Najczęściej używanym systemem oceny stopnia rozwoju i rozprzestrzeniania się raka piersi jest **międzynarodowy system TNM** (znany również jako system AJCC — *The American Joint Committee on Cancer*). W klasyfikacji TNM łączy się informacje o samej zmianie nowotworowej, pobliskich węzłach chłonnych oraz przerzutach do odległych organów i części ciała, a poszczególnym połączeniem przypisuje

się różne stadia. Pogrupowane stadia opisuje się przy użyciu cyfry 0 i rzymskich cyfr od I do IV. **T** określa wielkość zmiany nowotworowej (mierzoną w centymetrach), **N** określa przerzuty do pobliskich węzłów chłonnych, **M** odpowiada metastazie (przerzutom do odległych narządów i organów).

- Stopień 0Tis, N0, M0;
- Stopień I T1, N0, M0;
- Stopień II A T0, N1, M0; T1, N1, M0; T2, N0, M0;
- Stopień IIB T2, N1, M0; T3, N0, M0;
- Stopień IIIA T0, N2, M0; T1, N2, M0; T2, N2, M0; T3, N1, M0; T3, N2, M0;
- Stopień IIIB T4, każde N, M0; każde T, N3, M0;
- Stopień IV każde T, każde N, M1.

Tabela 4. Rokowanie w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania raka piersi (wg Jaśkiewicz 2000)

Stopień zaawansowania	Bezobjawowe przeżycia 5-letnie
I	90 %
II	70 %
III	40 %
IV	10 %

Obraz kliniczny

„Najczęstszym objawem raka piersi, występującym u około 75% pacjentek, jest wyczuwalny palpacyjnie guz umiejscowiony najczęściej w okolicy górnego zewnętrznego kwadrantu gruczołu sutkowego. W obrazie klinicznym raka piersi wymienia się także zmiany kształtu, wielkości lub sprężystości sutka, a także zmiany skórne. Mogą one dotyczyć skóry w okolicy brodawki lub bezpośrednio samej brodawki, przyjmując postać wciągnięć skórnych, owrzodzeń lub zaczerwienień i zgrubień określanymi jako objawy „skórki pomarańczy”. W niektórych przypadkach mogą wystąpić również krwiste wycieki z brodawki. W przebiegu raka piersi obserwuje się ponadto poszerzenie żył skóry gruczołu sutkowego oraz powiększenie węzłów chłonnych zlokalizowanych w dole pachowym (Krzemieniecki 2012).”

Diagnostyka

„Rozpoznanie raka piersi obejmuje szereg badań obrazowych (radiologicznych) i mikroskopowych. W zależności od zaawansowania klinicznego choroby, decyzji o przyszłym leczeniu przeciwnowotworowym i indywidualnych wskazań, zleca się również badania dodatkowe (Jassem 2011). Przed każdą procedurą diagnostyczną należy przeprowadzić szczegółowy wywiad podmiotowy i przedmiotowy z wykonaniem lekarskiego badania palpacyjnego obu piersi (Nienartowicz 2011).”

Leczenie i cele leczenia

„Decyzja o wyborze metody leczenia raka piersi zależy od stopnia zaawansowania i szeregu cech kliniczno-patologicznych nowotworu. W przypadku raków w stopniu przedinwazyjnym (*in situ*) i wczesnym inwazyjnym, leczeniem I linii powinien być zabieg chirurgiczny w obrębie piersi w skojarzeniu z pooperacyjną radioterapią i leczeniem systemowym. W określonych przypadkach (w szczególności dotyczących rozległych zmian miejscowo-regionalnych) standard postępowania można rozszerzyć o przedoperacyjną chemio- lub hormonoterapię systemową. Z kolei w zaawansowanych stadiach choroby stosuje się głównie leczenie systemowe (Jassem 2011).”

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, kod EAN	Halaven, 0,44 mg/ml roztwór do wstrzykiwań Fiolka ze szkła typu I o pojemności 5 ml, z korkiem z gumy butylowej pokrytym warstwą teflonu oraz aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”, zawierająca 2 ml roztworu; pudełko kartonowe zawierające 1 fiolkę; kod EAN: 5909991004569
Substancja czynna	erybulina
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania	Produkt HALAVEN (erybuliny mezylan) to niebędący pochodną taksanową inhibitor dynamicznej niestabilności mikrotubul, należący do klasy halichondrynowych leków przeciwnowotworowych. Erybulina jest strukturalnie uproszczonym syntetycznym analogiem halichondryny B, naturalnej substancji wyizolowanej z gąbek morskich <i>Halichondria okadaei</i> . Erybulina hamuje fazę wzrostu mikrotubul bez wpływu na fazę skracania oraz

	rozdziela tubulinę w nieproduktywne agregaty. Erybulina działa poprzez mechanizm antymitotyczny bazujący na tubulinie, prowadzący do blokady cyklu komórkowego w fazie G2/M, rozzerwania wrzeciona mitotycznego i w końcu apoptotycznej śmierci komórki w wyniku przedłużającej się blokady mitozy.
--	---

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. i 2. 17.03.2011 r.
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym: Leczenie erybuliną w monoterapii pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby, oraz jej monitorowanie. Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancje z grupy antracyklin, taksanów [redacted], chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania Zgodnie z pismem zlecającym: w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka erybuliny w postaci gotowego do użycia roztworu wynosi 1,23 mg/m ² pc., którą należy podać dożylnie w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf

Oprócz wnioskowanej prezentacji leku dopuszczony do obrotu jest również Halaven (erybulina), 0,44 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań 6 fiolel. 2 ml, kod EAN: 5909991004576

http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf

Status rejestracyjny w Stanach Zjednoczonych

Dnia 15 listopada 2010 r. FDA zatwierdziła produkt leczniczy Halaven (mezylan erybuliny) we wskazaniu: do leczenia raka sutka miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancje z grupy antracyklin i taksanów jako leczenie uzupełniające lub leczenie przerzutów.

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201532lbl.pdf

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego

	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Brak jest polskich wytycznych dotyczących III i dalszych linii leczenia raka piersi miejscowo zaawansowanego i z przerzutami. Stosowanie chemioterapii II i kolejnych linii znajduje uzasadnienie jedynie u pacjentek uzyskujących pod wpływem wcześniejszego leczenia długotrwałą, obiektywną odpowiedź oraz u tych, u których uzyskano długotrwałą stabilizację stanu klinicznego (Jassem 2011).

Terapie najczęściej wymieniane w rekomendacjach zagranicznych jako zalecane do stosowania w miejscowo zaawansowanym i przerzutowym raku piersi to:

- w monoterapii: kapecytabina, winorelbina, docetaksel, paklitaksel, dokсорubicyna, epirubicyna, trastuzumab;
- w schematach dwulekowych: dokсорubicyna + cyklofosfamid, docetaksel + kapecytabina, gemcytabina + paklitaksel;

- w schematach trójlekowych: cyklofosfamid + metotrekstat + fluorouracyl, fluorouracyl + cyklofosfamid + doksorubicyna.

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej we wskazaniu: leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Treść rekomendacji nie była na tyle szczegółowa aby możliwe było wyodrębnienie interwencji rekomendowanych do stosowania po uprzednim zastosowaniu substancji z grupy antracyklin, taksanów [redacted] (chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania) jak tego wymaga wnioskowany program lekowy, dlatego zaprezentowany przegląd dotyczy wskazania szerszego niż wnioskowane [redacted].

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu miejscowo zaawansowany i przerzutowy rak piersi

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																																	
		monoterapia													schematy dwulekowe										schematy trójlekowe										
		erybulina	docetaksel	paklitaksel	dokсорubicyna	gemcytabina	winorelbina	winblastyna	kapecytabina	Iksabepilon ^b	5-fluorouracyl	epirubicyna	po pochodne platyny	trastuzumab	inne	docetaksel + dokсорubicyna	paklitaksel + dokсорubicyna	dokсорubicyna + cyklofosfamid	epirubicyna+cyklofosfamid	docetaksel + kapecytabina	gemcytabina + docetaksel	gemcytabina + paklitaksel	paklitaksel + winorelbina	kapecytabina + winorelbina	winorelbina + gemcytabina	trastuzumab + paklitaksel	trastuzumab + docetaksel	inne	cyklofosfamid + metotrekstat + fluorouracyl	fluorouracyl + cyklofosfamid + dokсорubicyna	inne				
Europa	ESMO 2012	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
	CECOG 2009 ^a		X	X	X	X	X		X	X	X																								
Świat	1st International consensus guidelines for advanced breastcancer – 2012 (ABC 1)								X																										
Francja	Prescrire 2011								X																										
	HAS 2012					X	X	X																											
Belgia	KCE 2007												X																						
Niemcy	IQWiG/G-BA 2012						X	X	X	X																									
	AGO 2012	X					X	X																				X				X			
UK	NICE 2009		X		X		X	X			X		X							X		X													
	SIGN 2005		X	X	X		X	X			X		X															X	X						
USA	AMA, Kesselheim 2011								X	X																									
	NGC 2008		X	X	X						X		X	X				X	X													X	X		
	NCCN 2012	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Australia	NHMRC 2001		X	X			X	X									X														X	X			
Kanada	CCO	2007																																	
		2010		X	X	X		X	X			X		X	X	X	X		X		X	X									X				



^a możliwe terapie skojarzone (nie sprecyzowano); ^b niezarejestrowany w UE (zarejestrowany w USA);


Interwencje stosowane


W tabeli poniżej zaprezentowano **interwencje stosowane** w praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu **według ekspertów klinicznych**, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.


Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu miejscowo zaawansowany i przerzutowy rak piersi w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„W ramach trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi – w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) – najczęściej stosowane są winorelbina i kapecytabina (monoterapia lub dwulekowy schemat). U części chorych z istniejącymi przeciwwskazaniami do chemioterapii stosowane jest postępowanie objawowe”	„Stosowanie erybuliny w ramach trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) może zastąpić chemioterapię z udziałem winorelbiny lub kapecytabiny (monoterapia lub schemat dwulekowy).”	„Najtańszą technologią medyczną stosowaną w ramach trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) jest monoterapia winorelbina lub kapecytabiną.”	„Najskuteczniejszą technologią medyczną stosowaną w ramach trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) jest chemioterapia z udziałem winorelbiny lub/i kapecytabiny.”	„Technologią medyczną zalecaną do stosowania w ramach trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) jest chemioterapia z udziałem winorelbiny lub/i kapecytabiny – Jassem j i wsp. Rak piersi. W: Krzakowski M i wsp. (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Viamedica, Warszawa 2011.”
	„- hormonoterapia - leczenie objawowe”	„- leczenie objawowe (najprawdopodobniej konieczne po zakończeniu chemioterapii) - leczenie hormonalne”	„- leczenie objawowe (najprawdopodobniej konieczne po zakończeniu chemioterapii) - leczenie hormonalne”	„- Karboplatyna z gemcytabiną - Cyklofosamid z metotreksatem i fluorouracylem ‘Zalecane Postępowanie Diagnostyczno-Terapeutyczne w Nowotworach Złośliwych’ pod red. M Krzakowskiego”	„- Karboplatyna z gemcytabiną - Cyklofosamid z metotreksatem i fluorouracylem”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„1. Monoterapia: winorelbina, paklitaksel, pegylowana dokсорubicyna liposomalna, pochodne platyny. 2. Schematy dwulekowe: - winorelbina + dokсорubicyna - winorelbina + 5-fluorouracyl” 3. Schematy trójlekowe: CMF (cyklofosamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) → Schematy stosowane w II linii.”	„W przypadku stosowania erybuliny po niepowodzeniu dwóch schematów chemioterapii (antracyklin i taksanów) może zastąpić kapecytabinę. W przypadku stosowania erybuliny po niepowodzeniu stosowania antracyklin, taksanów i kapecytabiny może zastąpić jedną z technologii wymienionych w punkcie → Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu”	Brak odpowiedzi	„Brak danych na ten temat”	„Brak rekomendacji”
	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>„Leczenie chorych na uogólnionego raka piersi w kolejnych liniach jest szczególnie trudne i obciążuje tu indywidualizacja postępowania. Wśród cytostatyków wymienić należy: - kapecytabinę, winorelbina (w tym doustną), gemcytabinę, cisplatynę.</p> <p>Jednak nie udowodniono wyższości żadnego z tych leków, obserwowane mediany czasów do progresji są porównywalne, nie udało się wykazać przedłużenia życia całkowitego dla żadnego z nich w kolejnych liniach leczenia. Tym bardziej wyniki dla erybuliny wydają się szczególnie korzystne. Zwykle zasadą jest monoterapia nie programy lekowe.”</p>	<p>„Erybulinę można by stosować przed lub zamiast:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kapecytabiny - winorelbiny - gemcytabiny - soli platyny.” 	<p>„Gemcytabina, winorelbina w postaci dożylniej, sole platyny”</p>	<p>„Brak jest danych, jak i algorytmów w postępowaniu w wyżej wymienionym wskazaniu – jak opisałam wcześniej obowiązuje indywidualizacja postępowania w zależności od uzyskanych wyników we wcześniejszych liniach leczenia oraz dotychczasowej tolerancji, stanu sprawności, zaawansowania i dynamiki choroby. Każdy z wymienionych cytostatyków może być zastosowany równoważnie. Dodatkowo należy brać pod uwagę wrażliwość na hormonoterapię czy wskazania do terapii celowanej w zależności od typu biologicznego nowotworu.”</p>	<p>„Uznana opcją leczenia po niepowodzeniu stosowania antracyklin i/lub taksoidów, są pochodne fluorouracylu – kapecytbina, której skuteczność udowodniono w tym wskazaniu zarówno w badaniach II jak i III fazy. Jednak dopuszczalne i akceptowalne jest stosowanie także innych cytostatyków np. winorelbiny, gemcytabiny w kolejnych liniach leczenia. Leczenie kolejnych rzutów powinno być indywidualizowane i brak jest zarówno w Polsce jak i na świecie ustalonych standardów wyboru leku w/w przypadkach. Trzeba pamiętać, że kapecytabina jako chemioterapia doustna, wymaga szczególnej współpracy z pacjentem i nie zawsze jest możliwa do zastosowania ze względu na ograniczenia w tym zakresie”.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>„Nie istnieją standardy leczenia kolejnych linii, najczęściej wykorzystywane są takie leki jak: winorelbina, kapecytabina, gemcytabina, 5-fluorouracyl oraz pochodne platyny. W ostatnich latach do leczenia do kolejnych linii dopuszczono iksabepilon (wyłącznie w USA). Poza kapecytabiną w skojarzeniu z docetakselem oraz erybuliną w monoterapii, które okazały się znamienne wydłużać przeżycie ogólne, podstawą rejestracji pozostałych leków było przedłużenie czasu do progresji.”</p>	<p>„Ze względu na nieustaloną optymalną sekwencje leczenia erybulina może być stosowana zamiast lub przed leczeniem: - winorelbina, - gemcytabiną, - pochodną platyny. Dotyczy chorych pozostających w dobrym stanie ogólnym, z relatywnie długim oczekiwanym przeżyciem. Bez istotnych przetrwałych toksyczności po chemioterapii poprzednich linii (zwłaszcza polineuropatii).”</p>	<p>„Winorelbina lub gemcytabina.”</p>	<p>„Nie ma dowodów naukowych potwierdzających większą skuteczność leków stosowanych w kolejnych liniach (po niepowodzeniu antracyklinami i taksoidami) – stąd brak jasno sprecyzowanych zaleceń.”</p>	<p>„Nie ma standardu (optymalnej sekwencji) leczenia kolejnych linii u chorych na rozszianego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i taksoidem. Powszechnie stosowane są: - winorelbina, - kapecytabina, - gemcytabina, - 5-fluorouracyl, - pochodne platyny. Wśród nich kapecytabina ma największe oparcie w dowodach naukowych (ORR 9% do 14% w badaniach III fazy). Przy czym w obu badaniach porównywano skuteczność kapecytabiny wobec kapecytabiny w skojarzeniu z lekiem ukierunkowanym molekularnie (odpowiednio bewacyzumab i lapatynib). W żadnym z badań nie stwierdzono korzyści w przeżyciach ogólnych.”</p>

Należy zauważyć, że większość ekspertów nie odniosła się bezpośrednio do treści proponowanego programu lekowego, zgodnie z którym erybulina miałaby być stosowana po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem antracyklin, taksanów , lecz wskazywała ogólnie na terapie możliwe do stosowania w III linii leczenia raka piersi.

Podstawowe interwencje refundowane w Polsce we wskazaniu leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi to: docetaksel, kapecytabina, doksorubicyna, gemcytabina, paklitaksel oraz winorelbina. Są to leki dostępne w ramach programu lekowego lub leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

W tabeli poniżej szczegółowo przedstawiono przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu miejscowo zaawansowany i przerzutowy rak piersi, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Uzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia	biocy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki dostępne w ramach programu lekowego											
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml ^a	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	228,42	242,13	242,13	B.6.	bezpłatne	0	
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994		857,84	909,31	909,31	B.6.			
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007		2247,7	2382,56	2382,56	B.6.			
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006		246,02	260,78	260,78	B.6.			
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020		997,27	1057,11	1057,11	B.6.			
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280		1053,97	1117,21	1117,21	B.6.			
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990786466		64,8	68,69	68,69	B.6.			
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990786473		259,2	274,75	274,75	B.6.			
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 16 ml	5909990786480		486	515,16	515,16	B.6.			
	Docetaxel TEVA, konc. i rozp. do sporządzania roztw. do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	5909990744688		70,92	75,18	75,18	B.6.			
Docetaxel TEVA, konc. i rozp. do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml + 1 fiol. rozp. a 6 ml	5909990744695	283,69	300,71	300,71	B.6.					
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909990893416	1006.0, Capecitabinum	267,79	283,86	283,86	B.9.	bezpłatne	0	
	Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909990893515		1776,33	1882,91	1882,91	B.9.			
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki stos. w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestr. wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym											
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml ^a	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	228,42	242,13	242,13	C.19.	bezpłatne	0	
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994		857,84	909,31	909,31	C.19.			
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007		2247,7	2382,56	2382,56	C.19.			
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006		246,02	260,78	260,78	C.19.			
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020		997,27	1057,11	1057,11	C.19.			
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280		1053,97	1117,21	1117,21	C.19.			

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Uzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie biocy [PLN]
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990994557	1013.0, Docetaxelum	64,8	68,69	68,69	C.19.	bezpłatne	0
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990994564		263,87	279,7	279,7	C.19.		
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990994601		496,07	525,83	525,83	C.19.		
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990786466		64,8	68,69	68,69	C.19.		
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990786473		259,2	274,75	274,75	C.19.		
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 16 ml	5909990786480		486	515,16	515,16	C.19.		
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	5909990744688		70,92	75,18	75,18	C.19.		
	Docetaxel TEVA, konc. i rozp. do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml +1fiol. rozp. a 6 ml	5909990744695		283,69	300,71	300,71	C.19.		
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909990893416	1006.0, Capecitabinum	267,79	283,86	283,86	C.5.	bezpłatne	0
	Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909990893515		1776,33	1882,91	1882,91	C.5.		
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	C.20.	bezpłatne	0
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990471027		36,72	38,92	38,92	C.20.		
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612		10,93	11,59	9,16	C.20.		
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711		36,72	38,92	38,92	C.20.		
	BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129515		8,96	9,5	9,16	C.20.		
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909990842216		37,8	40,07	40,07	C.20.		
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517		8,96	9,5	9,16	C.20.		
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991128524		34,56	36,63	36,63	C.20.		
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018		1836	1946,16	1946,16	C.22.		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011		9,01	9,55	9,16	C.20.		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028		43,2	45,79	45,79	C.20.		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837		86,4	91,58	91,58	C.20.		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844		172,8	183,17	183,16	C.20.		

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Uzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biocy [PLN]
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	17,06	9,16	C.20.	bezpłatne	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990859443		30,24	32,05	18,32	C.20.		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990859474		38,88	41,21	41,21	C.20.		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	5909990859481		103,68	109,9	109,9	C.20.		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990859535		138,24	146,53	146,53	C.20.		
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25ml	5909990851393		36,73	38,93	38,93	C.20.		
Doxorubicinum	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji iposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4555,16	4555,16	C.21.	bezpłatne	0
Gemcitabinum	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,61	20,61	C.28.	bezpłatne	0
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224		72,36	76,7	76,7	C.28.		
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143		140,4	148,82	148,82	C.28.		
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990832941		170,5	180,73	109,9	C.28.		
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990832958		36,78	38,99	21,98	C.28.		
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990832965		493,13	522,72	219,8	C.28.		
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297		20,74	21,98	21,98	C.28.		
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365		64,1	67,95	67,95	C.28.		
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990766390		32,4	34,34	21,98	C.28.		
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990766406		108	114,48	109,9	C.28.		
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990766437		162	171,72	164,85	C.28.		

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Uzędowana cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biocy [PLN]
Gemcitabinum	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	54	57,24	21,98	C.28.	bezpłatne	0
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990770069		135	143,1	54,95	C.28.		
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990770076		270	286,2	109,9	C.28.		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990870998		54	57,24	21,98	C.28.		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990871032		270	286,2	109,9	C.28.		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990871049		540	572,4	219,8	C.28.		
	Gitrabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 0,2 g	5909990714612		36,78	38,99	21,98	C.28.		
	Gitrabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 1g	5909990783434		170,5	180,73	109,9	C.28.		
	Gitrabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990783441		341	361,46	219,8	C.28.		
	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 0,2 g	5909990828128		43,2	45,79	21,98	C.28.		
	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	5 fiol. a 0,2g	5909990828142		216	228,96	109,9	C.28.		
	Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5 ml		5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	31,32	33,2		
PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361	54	57,24		57,24	C.47.		
PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		1 fiol. a 25 ml	5909990874385	75,6	80,14		80,14	C.47.		
PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		1 fiol. a 50 ml	5909990874408	151,2	160,27		160,27	C.47.		
PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		1 fiol. a 100 ml	5909990874446	313,2	331,99		331,99	C.47.		
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		1 fiol. a 5ml	5909990216406	32,4	34,34		34,34	C.47.		
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		1 fiol. a 25ml	5909990216482	145,8	154,55		154,55	C.47.		
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		1 fiol. a 50ml	5909990216499	291,6	309,1		309,1	C.47.		
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		1 fiol. a 16,7ml	5909990935406	97,2	103,03		103,03	C.47.		
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg		1 fiol. a 5 ml	5909990018383	48,12	51,01		51,01	C.47.		
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg		1 fiol. a 16,7 ml	5909990018390	160,41	170,03		170,03	C.47.		
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg		1 fiol. a 25 ml	5909990018406	240,61	255,05		255,05	C.47.		
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg		1 fiol. a 50 ml	5909990018420	481,23	510,1		510,1	C.47.		
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		1 fiol. a 5 ml	5909990840267	31,49	33,38		33,38	C.47.		
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	55,08	58,38		58,38	C.47.		
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		1 fiol. a 50 ml	5909990840281	153,68	162,9		162,9	C.47.		
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		1sz. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463	481,14	510,01		510,01	C.47.		
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	5909991060619	68,04	72,12		51,01	C.47.		

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Uzędowana cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenio biorcy [PLN]
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1sz. - 1 fiol. a 100 mg	5909991060633	1032.0, Paclitaxelum	226,8	240,41	170,03	C.47.	bezpłatne	0
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878		1026,86	1088,47	510,1	C.47.		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010		100,22	106,23	51,01	C.47.		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027		313,63	332,45	170,03	C.47.		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034		843,48	894,09	442,09	C.47.		
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	740,84	785,29	785,28	C.63.	bezpłatne	0
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. a 5 ml	5909990173624		3704,17	3926,42	3926,42	C.63.		
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016		174,59	185,07	185,07	C.63.		
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115		261,88	277,59	277,59	C.63.		
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 1 ml	5909990573325		745,2	789,91	785,28	C.63.		
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	5909990573349		1490,4	1579,82	1579,82	C.63.		
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1ml	5909990668045		64,8	68,69	68,69	C.63.		
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5ml	5909990668052		291,6	309,1	309,1	C.63.		
	Vinorelbin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 1 ml	5909990573172		64,8	68,69	68,69	C.63.		
	Vinorelbin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990573189		291,6	309,1	309,1	C.63.		
	Vinorelbine Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	5909990731374		1058,4	1121,9	1121,9	C.63.		

^a dnia 10.07.2013 r. decyzją Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego została wycofana z obrotu na terenie Polski jedna z serii tego leku www.gif.gov.pl/rep/gif/pdf-y/WC/2013/WC_2013-07-10-054.pdf

Źródło: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_p24062013.pdf

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Argumenty uzasadniające wybór komparatora podane przez autorów APD wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Docetaksel	<p>W chwili obecnej brak jest konsensusu dotyczącego sposobu optymalnego leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, po niepowodzeniu kolejnych linii leczenia.</p> <p>Biorąc pod uwagę brak wskazania jednoznacznego schematu chemioterapii w dalszych liniach leczenia, wśród komparatorów należy rozważyć stosowanie refundowanych w Polsce leków przeciwnowotworowych, w tym winorelbiny, gemcytabiny oraz ponowne zastosowanie taksanów (paklitaksel, docetaksel) i antracyklin (doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna).</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Decetaksel, paklitaksel, doksorubicyna (konwencjonalna oraz liposomalna), gemcytabina i winorelbina wymieniane są w rekomendacjach oraz przez ekspertów klinicznych jako zalecane do stosowania w miejscowo zaawansowanym oraz przerzutowym raku piersi w monoterapii lub w schematach dwu i trójlekowych. Stanowią one interwencje refundowane w Polsce w tym wskazaniu.</p> <p>Za najlepszy komparator dla erybuliny można uznać winorelbine ze względu na fakt, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - był to najczęściej stosowany rodzaj chemioterapii z wyboru lekarza w ramieniu komparatora w badaniu rejestracyjnym EMBRACE, będącym źródłem danych dotyczących skuteczności klinicznej w analizie wnioskodawcy - zgodnie z wytycznymi NICE odnośnie diagnostyki i leczenia zaawansowanego raka piersi (NICE CG 81), monoterapia z zastosowaniem winorelbiny stanowi preferowany schemat chemioterapii trzeciej linii u chorych uprzednio leczonych, lub z przeciwwskazaniami do zastosowania antracyklin, taksanów <p>Również w ramach opracowanego w czerwcu 2012 r. raportu AOTM ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby” (AOTM-OT-431-24/2011), za najlepsze potencjalne komparatory dla erybuliny, tyle że w odniesieniu do populacji rejestracyjnej (tj. w ramach leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii, obejmującej przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) uznano winorelbine i kapecytabinę.</p>
Paklitaksel		
Doksorubicyna		
Gemcytabina		
Winorelbina		

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy AK wnioskodawcy przeszukali następujące bazy danych celem zidentyfikowania badań wtórnych:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE),
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED),
 - Health Technology Assessment (HTA) Database,
 - Ongoing Reviews Database;
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – [REDACTED]

[REDACTED]

Wyników przeglądu systematycznego [REDACTED] nie przedstawiono w poniższym zestawieniu (nie koncentrował się jedynie na erybulinie, lecz ogólnie na substancjach cytostatycznych stosowanych w raku piersi), z kolei opracowanie [REDACTED] to krytyczna ocena wniosku złożonego przez firmę Eisai Ltd. do NICE, dotyczącego zatwierdzenia erybuliny do stosowania w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, po niepowodzeniu leczenia dwoma lub więcej schematami chemioterapii (nie przedstawiono w poniższym zestawieniu).

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy głównej (wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11 lipca 2013 r.).

Poniższe cytaty, o ile nie zaznaczono inaczej, pochodzą z AK wnioskodawcy.

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną erybuliny w leczeniu miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																				
<p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy Źródła finansowania: brak, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena korzyści z terapii erybuliną chorych na raka piersi, intensywnie przeleczonych.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: nie sprecyzowano</p>	<p>Populacja: chore z rakiem piersi, intensywnie przelezione</p> <p>Interwencja: erybulina</p> <p>Komparatory: TPC</p> <p>Punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odsetek chorych z odpowiedzią obiektywną (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (StD), progresja choroby (PD), korzyść istotna klinicznie (CBR), ocena bezpieczeństwa.</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań (klinicznych i przedklinicznych, fazy I, II i III).</p> <p>Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: ██████████</p> <p>Kluczowe wyniki: „W badaniu obserwacyjnym ██████████ 70 chorych leczonych było erybuliną w 28-dniowym schemacie, a 33 otrzymywało terapię o cyklu długości 21 dni. ORR wyniosło 11,5%, a częstość CBR (PR + StD \geq 6 mies.) 17,2%. Najczęstszymi AEs 3-4. stopnia były: neutropenia (64%), zmęczenie (5%) i neuropatia obwodowa (5%). Gorączka neutropeniczna występowała rzadko (4%): u 3 chorych z podgrupy o 28-dniowym cyklu i 1 chorej leczonej w podgrupie z cyklem 21-dniowym. Utrata włosów występowała u 40% chorych, jednak przed rozpoczęciem badania nie sprawdzano u ilu chorych raportowano to działanie niepożądane.</p> <p>W drugim badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej, ██████████, stosowano już tylko 21-dniowy cykl leczenia erybuliną. Częstość ORR w niezależnej ocenie wyniosła 9,3%, odsetek chorych z StD wyniósł 46,5%, a CBR było równe 17,1%. Najczęstszymi AEs 3-4. stopnia związanymi z leczeniem były: neutropenia (54%) i zmęczenie (10%). Gorączkę neutropeniczną raportowano rzadko (5,5%), a neuropatię 3. stopnia stwierdzono u 6,9% chorych.</p> <p>Badanie RCT ██████████:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Erybulina</th> <th>TPC</th> <th>HR (95% CI); p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mediana OS</td> <td>13,1 mies.</td> <td>10,6 mies.</td> <td>0,81 (0,66; 0,99), p = 0,041</td> </tr> <tr> <td>Mediana PFS</td> <td>3,7 mies.</td> <td>2,2 mies.</td> <td>0,87 (0,71; 1,05), p = 0,137</td> </tr> <tr> <td>CR (<i>complete response</i>)</td> <td>3 (1%)</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PR (<i>partial response</i>)</td> <td>54 (12%)</td> <td>10 (5%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>StD (<i>stable disease</i>)</td> <td>208 (44%)</td> <td>96 (45%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PD (<i>progressive disease</i>)</td> <td>190 (41%)</td> <td>105 (49%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ORR</td> <td>57 (12%)</td> <td>10 (5%)</td> <td>p = 0,002</td> </tr> <tr> <td>CBR</td> <td>106 (23%)</td> <td>36 (17%)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>W badaniu ██████████ wykazano istotną poprawę OS u chorych leczonych erybuliną w porównaniu do grupy TPC (leczenie z wyboru lekarza, ang. <i>treatment of physician's choice</i>). Porównanie PFS nie wykazało znamienych różnic. W przypadku ORR, istotnie częściej odpowiedź obiektywną raportowano u chorych leczonych erybuliną. Profil bezpieczeństwa był akceptowalny, a najczęściej raportowanymi AEs były zmęczenie i neutropenia. Neutropenia była najczęściej raportowanym najczęściej prowadzącym do zakończenia leczenia (5% chorych). Utratę włosów raportowano u 45% chorych. Aktualnie jest w toku kilka badań oceniających erybulinę w leczeniu różnych nowotworów.”</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: „Na podstawie danych z badania ██████████ 15 listopada 2010 r. FDA zatwierdziło erybulinę w leczeniu przerzutowego raka piersi u chorych po terapii antracykliną i taksanami i przynajmniej 2 schematami chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej. Dnia 17 marca 2011 r. EMA zatwierdziła monoterapię erybuliną u chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, również po intensywnym leczeniu (takim jak wyżej wymienione).”</p>	Punkt końcowy	Erybulina	TPC	HR (95% CI); p	Mediana OS	13,1 mies.	10,6 mies.	0,81 (0,66; 0,99), p = 0,041	Mediana PFS	3,7 mies.	2,2 mies.	0,87 (0,71; 1,05), p = 0,137	CR (<i>complete response</i>)	3 (1%)	0	-	PR (<i>partial response</i>)	54 (12%)	10 (5%)	-	StD (<i>stable disease</i>)	208 (44%)	96 (45%)	-	PD (<i>progressive disease</i>)	190 (41%)	105 (49%)	-	ORR	57 (12%)	10 (5%)	p = 0,002	CBR	106 (23%)	36 (17%)	-
Punkt końcowy	Erybulina	TPC	HR (95% CI); p																																				
Mediana OS	13,1 mies.	10,6 mies.	0,81 (0,66; 0,99), p = 0,041																																				
Mediana PFS	3,7 mies.	2,2 mies.	0,87 (0,71; 1,05), p = 0,137																																				
CR (<i>complete response</i>)	3 (1%)	0	-																																				
PR (<i>partial response</i>)	54 (12%)	10 (5%)	-																																				
StD (<i>stable disease</i>)	208 (44%)	96 (45%)	-																																				
PD (<i>progressive disease</i>)	190 (41%)	105 (49%)	-																																				
ORR	57 (12%)	10 (5%)	p = 0,002																																				
CBR	106 (23%)	36 (17%)	-																																				

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy Źródła finansowania: Eisai Inc.</p>	<p>Cel: Podsumowanie dotyczące analogu halichondryny B (erybuliny, E7389) i zilustrowanie jego miejsca w porównaniu z innymi preparatami, które zostały zatwierdzone lub są obecnie w różnych stadiach rozwoju klinicznego.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Nie sprecyzowano</p>	<p>Populacja: chorzy z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym rakiem piersi po niepowodzeniu wcześniejszych terapii (antracykliny i taksany).</p> <p>Interwencja i komparatory: erybulina i inne inhibitory polimeryzacji mikrotubul.</p> <p>Punkty końcowe: Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odsetek chorych z odpowiedzią obiektywną (ORR), odpowiedź istotna klinicznie (CBR), czas trwania odpowiedzi (DOR), ocena bezpieczeństwa.</p> <p>Metodyka: Przeгляд systematyczny badań klinicznych. Badania przedkliniczne i kliniczne (fazy I-III), doniesienia konferencyjne włączano tylko w przypadku braku publikacji pełnotekstowej.</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>Kluczowe wyniki: „Wyniki badań II fazy (badania bez grupy kontrolnej): W badaniu (populacja <i>per-protocol</i> N= 87) ORR wyniosła 11,5% (95% CI: 5,7%; 20,1%) – wszystkie przypadki to PR, a CBR = 17,2% (95% CI: 10,0%; 26,8%). Mediana DOR, PFS i OS wyniosły odpowiednio 171 dni (5,6 mies.; zakres 1,4-11,9), 79 dni (2,6 mies.; zakres 0,03-14,9), 275 dni (9,0 mies.; zakres 0,5-27,2). Najczęstsze AEs 3-4. stopnia związane z leczeniem (populacja bezpieczeństwa N = 103) to: neutropenia (64%), leukopenia (18%), zmęczenie (5%), neuropatia obwodowa (5%) i gorączka neutropeniczna (4%). W badaniu (N = 269) częstość odpowiedzi (ORR) w ocenie badacza wyniosła 14,1% (95% CI: 10,2%; 18,9%), zgodnie z przewidywaniami w niezależnej ocenie ORR była nieco niższa, 9,3% (95% CI: 6,1%; 13,4%), CBR = 17,1%, SD = 46,5%, SD = 37,5%. Mediana DOR = 4,2 mies., mediana PFS = 2,6 mies., mediana OS = 10,4 mies. W populacji bezpieczeństwa (N = 291) najczęstsze AEs 3-4. stopnia związane z leczeniem to: neutropenia (54%), gorączka neutropeniczna (5,5%), leukopenia (14%) i astenia/zmęczenie (10%; żaden 4. stopnia). Neuropatia obwodowa 3. stopnia wystąpiła u 5,5% chorych (4. stopnia nie odnotowano).</p> <p>W badaniu prowadzonym w populacji japońskiej skuteczność i bezpieczeństwo terapii erybuliną oceniano u 81 chorych. W niezależnej ocenie ORR wyniosło 21,3% (95% CI: 12,9%; 31,8%), wszystkie przypadki PR. CBR = 27,5% (95% CI: 12,9%; 31,8%). Mediana DOR = 119 dni (95% CI: 85,0; 148,0 dni), mediana PFS = 112,0 dni (95% CI: 61,0; 133,0 dni), mediana OS = 331,0 dni (95% CI: 234,0; nie oznaczono w związku z powodu braku wystarczającej liczby zdarzeń). Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami, najczęstszymi AEs 3-4. stopnia związanymi z leczeniem były neutropenia (95,1%), leukopenia (74,1%), neutropenia (13,6%) i limfopenia (12,3%). Tylko u 3,7% pacjentów wystąpiła neuropatia obwodowa 3. stopnia, a zdarzenia 4. stopnia nie były zgłaszane.</p> <p>We wszystkich trzech badaniach II fazy erybulina charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, najczęstszymi AEs związanymi z leczeniem były: neutropenia, zmęczenie, utrata włosów, nudności i niedokrwistość.</p> <p>Wyniki badań III fazy: Wyniki badania III fazy zostały wykorzystane w procesie dopuszczenia leku do obrotu w Stanach Zjednoczonych u chorych z przerzutowym rakiem piersi, które wcześniej otrzymały przynajmniej dwa schematy chemioterapeutyczne w leczeniu choroby przerzutowej. Upřednie leczenie powinno zawierać antracykliny i taksany. W badaniu <i>EMBRACE</i> porównywano erybulinę (w dawce 1,4 mg/m² we wlewie dożylnym 2-5 min. w dniach 1 i 8 w każdym 21-dniowym cyklu) z leczeniem z wyboru lekarza (TPC). W badaniu wykazano, że erybulina w porównaniu do TPC istotnie bardziej wydłuża OS – mediana 13,1 vs 10,7 miesięcy, HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), p = 0,04. Dla PFS nie wykazano istotnych różnic – mediana PFS 3,7 vs 2,2 miesiące, HR = 0,87 (95% CI: 0,71; 1,05), p = 0,14. Natomiast ORR był istotnie większy w grupie erybuliny niż TPC, 12,2% vs 4,7%, p = 0,002. AEs 3-4. stopnia związane z erybuliną (astenia/zmęczenie 8,2% 3. stopnia, 0,6% 4. stopnia, neutropenia 21,1% 3. stopnia, 24,1% 4. stopnia i neuropatia obwodowa 7,8% 3. stopnia i 0,4% 4. stopnia) wskazywały na akceptowalny profil bezpieczeństwa monoterapii tym lekiem.</p> <p>Drugie badanie III fazy dotyczące oceny bezpieczeństwa i skuteczności erybuliny w porównaniu do kapecytabiny u pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali do trzech wcześniejszych schematów chemioterapii (w tym również z zastosowaniem antracyklin i taksanów) jest aktualnie w toku.”</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: „Erybulina oferuje korzyść kliniczną u chorych z zaawansowanym rakiem piersi poprzez poprawę przeżycia całkowitego, korzystny profil bezpieczeństwa oraz wygodę przygotowywania i podawania.”</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski							
<p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy Źródła finansowania: brak, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Opis mechanizmu działania i farmakokinetyki oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa erybuliny.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do sierpnia 2011 r.</p>	<p>Populacja: chorzy z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym rakiem piersi po niepowodzeniu wcześniejszych terapii (antracykliny i taksany).</p> <p>Interwencja: erybulina</p> <p>Punkty końcowe: Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odsetek chorych z odpowiedzią obiektywną (ORR), ocena bezpieczeństwa.</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań klinicznych, badania kliniczne, przedkliniczne i farmakokinetyczne.</p>	<p>Włączone badania: [redacted]</p> <p>Kluczowe wyniki: „W badaniu [redacted] wykazano, że erybulina w porównaniu do TPC istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite, HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), p = 0,041. W ocenie PFS nie wykazano statystycznie znamiennych różnic, HR = 0,87 (95% CI: 0,71; 1,05), p = 0,137. Odsetek chorych z odpowiedzią obiektywną był istotnie większy w grupie erybuliny w porównaniu do TPC, 12,2% vs 4,7%, p = 0,002. Poniżej przedstawiono wyniki z poszczególnych badań dla ramienia erybuliny.</p>							
			Badanie	ORR	mediana PFS [mies.]	mediana OS [mies.]	hematologiczne AEs 3-4. stopnia (N/FN/L/T)	GI AEs 3-4. stopnia (C/D/Na/S)	ogólne AEs 3-4. stopnia (A/P)	neuropatia obwodowa 3-4. stopnia
			[redacted] n = 103 ^a	11,5%	2,6	9,0	64%/4%/18%/2%	0%/2%/1%/ 2%	5%/0%	5%
			[redacted] n = 299 ^b	9,3%	2,6	10,4	54%/5,5%/14,1%/Nz	0,7%/1%/2,1%/1%	10%/0,7%	6,9%
			[redacted] n = 84 ^c	21,3%	3,7	11,1	95,1%/13,6%/74,1%/Nz	0%/0%/1,2%/2,5%	1,2%/0%	3,7%
			[redacted] n = 508	12%	3,7	13,1	24%/4,6%/2%/Nz	1%/0%/1%/ 1%	9%< 1%	8%, < 1% 4. stopnia
			<p>^a 87 chorych uwzględniono w końcowej analizie skuteczności; ^b 269 chorych uwzględniono w końcowej analizie skuteczności; ^c 81 chorych uwzględniono w końcowej analizie skuteczności; A: astenia/zmęczenie; C: zaparcia; D: biegunka; FN: gorączka neutropeniczna; GI: zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym; L: leukopenia; Na: nudności; P: gorączka; S: zapalenie jamy ustnej; T: trombocytopenia; Nz: nieznanne.”</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: „Badania II i III fazy wskazują, że erybulina jest dobrze tolerowana i ma przewidywalny profil bezpieczeństwa. Lek reprezentuje nową opcję terapeutyczną w kolejnej linii leczenia przerzutowego raka piersi (po niepowodzeniu terapii antracykliną i taksanami).”</p>							

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski					
<p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy Źródła finansowania: brak, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Charakterystyka substancji czynnej i analiza właściwości farmakologicznych, farmakokinetycznych, skuteczności i bezpieczeństwa erybuliny.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Do grudnia 2011 r.</p>	<p>Populacja: lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak piersi leczony wcześniej antracykliną i taksanami.</p> <p>Interwencja: erybulina</p> <p>Punkty końcowe: Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), częstość odpowiedzi obiektywnej (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (StD), progresja choroby (PD), odpowiedź klinicznie istotna (CBR), ocena bezpieczeństwa.</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań klinicznych i przedklinicznych.</p>	Włączone badania:					
			Kluczowe wyniki: „W próbie [redacted] w trakcie badania zmieniono dawkowanie erybuliny (z cyklu 28-dniowego n = 70 do 21-dniowego n = 33), wyniki przedstawiono oddzielnie dla obu podgrup.					
					Ocena odpowiedzi (% chorych)		Działania niepożądane (% chorych)	
			N = 269	OS: mediana 10.4 mies. (zakres: 0.6-19,9) PFS: mediana 2,6 mies. (zakres: 0,03-13,1) ORR (wszystkie PR): 9,3% StD: 46,5% CBR: 17,1% PD: 43,1%	3-4. stopnia: neutropenia (54%), leukopenia (14,1%), neuropatia obwodowa (6,9%) 1-2. stopnia: utrata włosów (60,1%), astenia/zmęczenie (55%), nudności (42,3%), niedokrwistość (26,1%), neuropatia obwodowa (25,8%)			
			N = 81	OS: mediana 331 dni PFS: mediana 112 dni (zakres: 61-133) ORR: 21,3% StD: 37,5% CBR: 27,5%	3-4. stopnia: neutropenia (95,1%), leukopenia (74,1%), gorączka neutropeniczna (13,6%), limfopenia (12,3%), neuropatia obwodowa (3,7%)			
N = 103	n = 70 ORR: 10,2% StD: 35,6% CBR: 11,9% PD: 49,2%	n = 33 ORR: 14,3% StD: 57,1% CBR: 28,6% PD: 25%	n = 70 3-4. stopnia: neutropenia (66%), leukopenia (20%), neuropatia obwodowa (6%) 1-2. stopnia: zmęczenie (47%), niedokrwistość (44%), utrata włosów (40%), nudności (39%), neuropatia obwodowa (27%)	n = 33 3-4. stopnia: neutropenia (61%), leukopenia (15%), neuropatia obwodowa (3%) 1-2. stopnia: zmęczenie (48%), utrata włosów (42%), nudności (30%), neuropatia obwodowa (24%)				
N = 762	erybulina vs TPC (n = 508 vs n = 254) OS: mediana 13,1 vs 10,6 mies., IS PFS: mediana 3,7 vs 2,2 mies., IS ¹ ORR: 12% vs 5%, IS CR: 1% vs 0% PR: 12% vs 5% StD: 44% vs 45% PD: 41% vs 49% CBR: 23% vs 17%		4. stopnia: neutropenia (24% vs 7%) 3. stopnia: neutropenia (21% vs 14%), leukopenia (12% vs 5%) wszystkich stopni: astenia/zmęczenie (54% vs 40%), neutropenia (52% vs 30%), utrata włosów (45% vs 10%), nudności (35% vs 28%), neuropatia obwodowa (35% vs 16%), gorączka neutropeniczna (5% vs 2%)					
<p>W badaniach obserwacyjnych II fazy mediana OS w trakcie leczenia erybuliną wynosiła 275 do 331 dni, a mediana PFS 78-112 dni. ORR wyniósł od 9,3% do 21,3%. W badaniu [redacted] u chorych leczonych wg 21-dniowego cyklu częstość odpowiedzi była nieco większa niż u chorych otrzymujących dłuższy cykl terapii, ale różnica nie była istotna statystycznie. W badaniu RCT III fazy mediana OS była istotnie większa u chorych otrzymujących erybulinę niż w grupie kontrolnej (TPC), p = 0,041. Również istotnie częściej raportowano ORR w grupie erybuliny niż kontroli, p = 0,002. Korzyść z leczenia erybuliną była niezależna od wieku.”</p>								
<p>Wnioski autorów przeglądu: „Erybulina jest nowym, obiecującym chemioterapeutycznym ze względu na skuteczność w terapii raka opornego na inne leczenie.”</p>								

¹ Wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby było istotne statystycznie w ocenie lokalnej, ale już nie niezależnej.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> brak, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena farmakologii, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania erybuliny u chorych z rakiem piersi i innymi nowotworami (nowotwór trzustki, głowy i szyi, niedrobnokomórko wy rak płuc).</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Do 3 stycznia 2012 r.</p>	<p>Populacja: chore z lokalnie zaawansowanym lub nawracającym rakiem piersi, po nieskutecznym intensywnym leczeniu (uwzględniającym leczenie antracyklinami i taksanami).</p> <p>Interwencja: erybulina</p> <p>Punkty końcowe: Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), częstość odpowiedzi obiektywnej (ORR), ocena bezpieczeństwa.</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań klinicznych, badania kliniczne prowadzone na ludziach.</p> <p>Inne: język angielski</p>	<p>Włączone badania: [redacted]</p> <p>Kluczowe wyniki: „W badaniu [redacted] mediana OS w grupie erybuliny wyniosła 13,1 miesiący i 10,6 miesiący w grupie kontrolnej, HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), p = 0,041. Mediany PFS w ocenie badacza wyniosły odpowiednio 3,6 vs 2,2 miesiący, HR = 0,76 (95% CI: 0,64; 0,90), p = 0,002, a w niezależnej ocenie odpowiednio 3,7 vs 2,2 miesiący, HR = 0,87 (95% CI: 0,71; 1,05), p = 0,137. U chorych w obu grupach odnotowano poważne zdarzenia niepożądane z podobną częstością (25% vs 26%), również podobny odsetek chorych przerwał terapię (13% vs 15%). Zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi u ≥ 10% chorych z grupy erybuliny więcej w porównaniu do grupy kontrolnej były: neutropenia (52% vs 30%), leukopenia (23% vs 11%), astenia/zmęczenie (54% vs 40%), utrata włosów (45% vs 10%), neuropatia obwodowa (35% vs 16%), ból stawów/mięśni (22% vs 12%). Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą, PPE, z ang. <i>palmar-plantar erythrodysesthesia</i>) występowała częściej w grupie kontrolnej niż u chorych leczonych erybuliną (14% vs 1%). Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia (raportowane u > 5% chorych) były częstsze w grupie erybuliny niż w kontroli: neutropenia (45% vs 21%), leukopenia (14% vs 6%), neuropatia obwodowa (9% vs 2%). Astenia/zmęczenie 3. i 4. stopnia występowały z podobną częstością (9% vs 10%).”</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: „Erybulina jest dopuszczona przez FDA w leczeniu chorych na raka piersi, którzy byli intensywnie przeleczeni. Stosowanie tego leku korzystnie wpływa na przedłużenie życia chorych, w porównaniu do standardowej terapii w tym wskazaniu.”</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski									
<p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania</u>: brak, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena farmakologii, farmakokinetyki, mechanizmu działania, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania erybuliny u chorych z rakiem piersi i innymi nowotworami (niebrodnokomórkowy rak płuc, rak prostaty, rak jajnika, mięsak, rak trzustki, rak nabłonka dróg oddechowych [UC] i nerek [UCD], rak płaskonabłonkowy głowy i szyi). Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1966 do lipca 2010 r.</p>	<p>Populacja: chore z lokalnie zaawansowanym lub nawracającym rakiem piersi, po nieskutecznym intensywnym leczeniu (uwzględniającym leczenie antracyklinami i taksanami). Interwencja: erybulina. Punkty końcowe: Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi (DOR), częstość odpowiedzi obiektywnej (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), ocena bezpieczeństwa. Metodyka: Przegląd systematyczny badań klinicznych, badania kliniczne i przedkliniczne, badania I, II i III fazy. Inne: Język angielski.</p>	Włączone badania:									
			Kluczowe wyniki:									
			Bad. Obs.	ORR; CR; PR (%)	CBR (%)	Mediana DOR [dni]	Mediana PFS [dni]	Mediana OS [dni]	6-mies. PFS (%)	6-mies. OS (%)	Zdarzenia niepożądane	
				11,5; 0; 11,5	17,2	171	79	275	25,9%	67,8%	neuropatia 3. stopnia: 5%; neutropenia 3-4. stopnia: 64%; gorączka neutropeniczna 4%	
	9,3; 0; 9,3	17,1	106	78	315	12,4%	72,3%	neuropatia 3. stopnia: 6,9%; neutropenia 3-4. stopnia: 54%; gorączka neutropeniczna 5,5%				
<i>Iwata 2010</i>	21,3; 0; 21,3	27,5	119	112	331	20,1%	72,3%	neuropatia 3. stopnia: 3,7%; neutropenia 3-4. stopnia: 95,1%; gorączka neutropeniczna 13,6%				
<p>„Najczęstsze AEs raportowane w badaniach obserwacyjnych: neutropenia, leukopenia, zmęczenie. 21-dniowy cykl terapii erybuliną miał lepszy profil bezpieczeństwa niż cykl 28-dniowy. Badanie RCT III fazy – W badaniu porównywano terapię erybuliną z terapią z wyboru lekarza (TPC) – mediany OS wyniosły odpowiednio 13,1 vs 10,6 mies., p = 0,04, HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), a mediany PFS wyniosły 3,7 vs 2,3 mies., p = 0,09, HR = 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03). Częstość ORR wyniosła odpowiednio 12% vs 5%, p = 0,005. AEs 3-4. stopnia związane z leczeniem erybuliną to: neutropenia, astenia/zmęczenie i neuropatia obwodowa, odpowiednio 44%, 7,6% i 8,4%. 12% chorych z grupy erybuliny miało poważne AEs związane z leczeniem, w porównaniu do 7% w grupie kontrolnej. Aktualnie w toku jest inne badanie RCT III fazy w którym porównywana jest terapia erybuliną w drugiej linii leczenia choroby przerzutowej w porównaniu do kapecytabiny. Głównymi punktami jest ocena OS i PFS. Jednak wyniki nie są jeszcze dostępne. Włączanie chorych zostało ukończone, a czas zakończenia badań i zbierania danych szacowany jest na styczeń 2012.” Wnioski autorów przeglądu: „W badaniu RCT wykazano, że erybulina zwiększa przeżycie całkowite chorych istotnie bardziej niż terapia aktualnie stosowana w leczeniu chorych z intensywnie przeleczonym rakiem piersi. Więcej chorych uzyskuje obiektywną odpowiedź, natomiast w badaniu nie wykazano istotnego wobec kontroli zwiększenia PFS. Erybulina charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, akceptowalnym dla chemioterapeutyków stosowanych w monoterapii w dalszych liniach leczenia.”</p>												

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy



3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Badania pierwotne

Strategię wyszukiwania autorzy AK wnioskodawcy opracowali w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Zgodnie z przyjętą strategią wyszukiwaniem objęto wszystkie rodzaje badań dotyczących erybuliny w leczeniu zaawansowanego raka piersi, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa).

Nie zastosowano ograniczeń czasowych, wprowadzono natomiast ograniczenie ze względu na język publikacji – włączano badania opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: [redacted]

Badania wtórne

Autorzy AK przeszukali następujące bazy informacji medycznych: *Cochrane Library [The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)]; The Centre for Reviews and Dissemination (CRD) [Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Health Technology Assessment (HTA) Database, Ongoing Reviews Database]; Embase; MEDLINE przez Pubmed.*

Główna strategia wyszukiwania ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania w przypadku erybuliny objęła również badania wtórne – przeglądy systematyczne i metaanalizy. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem [redacted]

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej przedstawiono w tabeli poniżej (nie zdefiniowano kryteriów wyłączenia z analizy głównej).

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chore z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby, obejmujących substancje z grupy antracyklin, taksanów [redacted], chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania. Ze względu na ograniczone dane	Brak

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	kliniczne dopuszczano badania przeprowadzone w szerszej populacji, prezentujące wyniki w docelowej podgrupie pacjentów	
Interwencja	Erybulina stosowana w monoterapii	Brak
Komparatory	Schematy chemioterapii stosowane w dalszych liniach leczenia zaawansowanego raka piersi zgodne z polską praktyką kliniczną -	Brak
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź obiektywna oraz odpowiedź całkowita, częściowa, klinicznie istotna, choroba stabilna itd., ocena jakości życia i bezpieczeństwo.	Brak
Typ badań	RCT, badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych, doniesienia konferencyjne opisujące dodatkowe wyniki z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów, doniesienia konferencyjne i inne materiały opisujące próby kliniczne, których wyniki nie zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej	Brak
Inne kryteria	Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych	Brak

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie pierwotne z randomizacją: [redacted]. Jest to badanie wieloośrodkowe, **bez zaślepienia**, które otrzymało 3 pkt. w skali Jadad. W badaniu [redacted] porównywano bezpośrednio efektywność kliniczną erybuliny z leczeniem z wyboru lekarza (TPC). Wyniki badania [redacted] autorzy AK wnioskodawcy przytoczyli na podstawie publikacji źródłowej [redacted] oraz doniesień konferencyjnych: [redacted]

Do analizy głównej ponadto włączono [redacted] prospektywne badania otwarte, typu *pretest/posttest*, bez grupy kontrolnej, fazy II: [redacted]

W ramach analizy bezpieczeństwa autorzy AK wnioskodawcy bazowali na wynikach przedstawionych w publikacjach dotyczących badania [redacted], a w dodatkowej analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki nierandomizowanych badań II fazy i dane z ChPL.

W tabeli poniżej analitycy Agencji przedstawili charakterystykę badań włączonych do analizy głównej wnioskodawcy odnoszących się do interwencji ocenianej.

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Źródło finansowania:</p>	<p>Badanie:</p> <p>Opis metody randomizacji:</p> <p>Zaślepienie:</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p>Skala Jadad:</p> <p>Wyniki dla populacji ITT:</p> <p>Klasyfikacja AOTM</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</p> <p>Okres leczenia:</p> <p>Podejście do testowania hipotezy:</p>	<p>grupa ERB: mezylan erybuliny w dawce 1,4 mg/m² pc., (co odpowiada 1,23 mg/m² erybuliny) we wlewie dożylnym przez 2-5 minut w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu</p> <p>grupa TPC: leczenie z wyboru lekarza (TPC), w tym: 25% winorelbina, 19% gemcytabina, 18% kapecytabina, 15% taksany, 10% antracykliny, 10% inna chemoterapia, 4% terapia hormonalna</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w wieku ≥ 18 lat histologiczne lub cytologicznie potwierdzony rak piersi mierzalna lub ocenialna choroba 2-5 schematów chemioterapii z udziałem antracyklin i taksanów, w tym ≥ 2 schematy stosowane w leczeniu wznowy miejscowej lub choroby przerzutowej progresja choroby w ciągu ≤ 6 miesięcy od ostatniej chemioterapii prawidłowa czynność szpiku, wątroby i nerek ocena sprawności ECOG: 0-2 oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym dotyczącym erybuliny przyjmowanie jakichkolwiek innych leków eksperymentalnych w trakcie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania chemio-, hormono-, radioterapia lub leczenie trastuzumabem w trakcie 3 tygodni przed rozpoczęciem badania obecność przerzutów w mózgu (z wyjątkiem pacjentów z chorobą stabilną w wyniku zastosowanego leczenia) obecna neuropatia ≥ 2. stopnia <p>Liczebność grup: grupa ERB 508, grupa TPC 254</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) – czas od daty randomizacji do zgonu lub do daty ostatniego kontaktu <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>) – czas od daty randomizacji do wystąpienia pierwszej progresji choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do daty ostatniego kontaktu; odpowiedź obiektywna (ORR, z ang. <i>objective response rate</i>) – odsetek chorych z całkowitą (CR, z ang. <i>complete response</i>) lub częściową odpowiedzią (PR, z ang. <i>partial response</i>); <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź klinicznie istotna (CBR, z ang. <i>clinical benefit rate</i>) – odsetek chorych z CR, PR lub stabilną chorobą (StD, z ang. <i>stable disease</i>), trwającą ≥ 6 miesięcy czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. <i>duration of response</i>) – czas od momentu wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do daty ostatniego kontaktu; <p>Bezpieczeństwo: ocena bezpieczeństwa</p>
	<p>Badanie</p>	<p>grupa ERB: erybulina w dawce 1,4 mg/m² pc., we</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w wieku ≥ 20 i < 75 lat histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak piersi 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź obiektywna (ORR, z ang. <i>overall response rate</i>) – odsetek

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Źródło finansowania:</p>	<p>Opis metody randomizacji:</p> <p>Zaślepienie:</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p>Skala Jadad: nd</p> <p>Klasyfikacja AOTM</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</p> <p>Okres leczenia:</p> <p>Podejście do testowania hipotezy:</p>	<p>wlewie dożylnym przez 2-5 minut w 1., 8. dniu 21-dniowego cyklu; zdefiniowano leczenie dozwolone, leczenie zabronione i modyfikację leczenia^a</p>	<ul style="list-style-type: none"> •choroba mierzalna, zmiany mierzalne widoczne w ≥ 1 wymiarze (w ocenie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego) •≤ 3 wcześniejsze schematy chemioterapii z udziałem antracyklin i taksanów w leczeniu raka przerzutowego •wznowa nowotworu występująca w trakcie ostatniej chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu roku po jej zakończeniu lub występująca po chemioterapii neoadjuwantowej bezpośrednio przed rozpoczęciem badania, lub progresja choroby w trakcie ostatniej chemioterapii lub w ciągu 6 miesięcy po jej zakończeniu •ocena sprawności ECOG: 0-2 •liczba neutrofilów lub płytek krwi odpowiednio $\geq 1500/\mu\text{l}$ i $\geq 100000/\mu\text{l}$ •stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl •aktywność ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 5 \times$ GGN u pacjentów z przerzutami w wątrobie •stężenie bilirubiny całkowitej lub kreatyniny w osoczu $\leq 1,5 \times$ GGN •oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące •brak działań niepożądanych (z wyjątkiem utraty włosów lub neuropatii 1. stopnia) związanych z wcześniejszym leczeniem, mogących wpłynąć na ocenę bezpieczeństwa erybuliny <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •ogólnoustrojowe zakażenie z gorączką •wysięk opłucnowy, płyn w osierdziu lub wodobrzusze wymagające drenowania •objawowe kliniczne przerzuty do mózgu •poważne komplikacje (w tym choroba niedokrwienności serca niekwalifikująca się do leczenia lub choroba serca, np. arytmia; zawał serca < 6 miesięcy przed włączeniem do badania; powikłania marskości wątroby; śródmiąższowe zapalenie lub włóknienie płuc i skłonność do krwotoków) •obecność innego raka w stadium aktywnym •konieczność ciągłego stosowania systemowych leków steroidowych lub przyjmowanie leków modyfikujących aktywność CYP3A4 •wcześniejsza radioterapia obejmująca $\geq 30\%$ szpiku kostnego •odmowa przetoczenia krwi w ramach dodatkowego leczenia •ciąża lub karmienie piersią lub kobiety w okresie rozrodczym, niewyrażające gotowości do stosowania powszechnych środków antykoncepcyjnych <p>Liczebność grup: ERB: 80</p>	<p>chorych z całkowitą (CR, z ang. <i>complete response</i>) lub częściową odpowiedzią (PR, z ang. <i>partial response</i>) – ocena przez niezależnego badacza (z ang. <i>independent blinded review</i>)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) – czas od momentu włączenia do zgonu lub do daty ostatniego kontaktu; •czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>) – czas od momentu włączenia do wystąpienia progresji choroby (PD, z ang. <i>progressive disease</i>) •odpowiedź klinicznie istotna (CBR, z ang. <i>clinical benefit rate</i>) – odsetek chorych z CR, PR i chorobą stabilną (StD, z ang. <i>stable disease</i>), trwającą ≥ 6 miesięcy •czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. <i>duration of response</i>) – czas od momentu wystąpienia pierwszej częściowej (PR) lub całkowitej odpowiedzi (CR) do wystąpienia choroby stabilnej (StD), zgonu lub do daty ostatniego kontaktu <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Źródło finansowania:</p>	<p>Badanie</p> <p>Opis metody randomizacji:</p> <p>Zaślepienie:</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p>Skala Jadad:</p> <p>Wyniki dla populacji ITT</p> <p>Klasyfikacja AOTM:</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków</p> <p>Okres leczenia:</p> <p>Podejście do testowania hipotezy:</p>	<p>grupa ERB: erybulina w dawce 1,4 mg/m² pc., we wlewie dożylnym przez 2-5 minut w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu, zdefiniowano leczenie dozwolone, leczenie zabronione i modyfikację leczenia^b</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w wieku ≥ 18 lat histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak piersi mierzalna choroba wg kryteriów RECIST lub potwierdzenie raka piersi w przypadku obecności jednej zmiany od 2 do 5 wcześniejszych schematów chemioterapii z udziałem antracyklin, taksanów i kapecytabiny (w jakiegokolwiek kolejności i skojarzeniu), w tym ≥ 1 schemat stosowany w leczeniu choroby zaawansowanej lub przerzutowej progresja choroby potwierdzona w momencie zakończenia lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego schematu chemioterapii ocena sprawności ECOG: 0-2 oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące prawidłowa czynność szpiku kostnego (całkowita liczba neutrofilów ≥ 1,5 × 10⁹/l; hemoglobina ≥ 10,0 g/dl; liczba płytek krwi ≥ 100 × 10⁹/l) prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu ≤ 2,0 mg/dl) prawidłowa czynność wątroby (stężenie bilirubiny ≤ 1,5 mg/dl; aktywność fosfatazy alkalicznej, ALT i AST ≤ 3 × GGN lub ≤ 5 × GGN u chorych z przerzutami do wątroby) leczenie trastuzumabem w przypadku pacjentek z nadekspresją/amplifikacją HER2 działania niepożądane < 2. stopnia nasilenia związane z toksycznością wcześniejszego leczenia w wywiadzie (z wyjątkiem neuropatii i utraty włosów) pacjentki z nadekspresją receptorów estrogenowych mogły przyjmować wcześniej hormonoterapię dozwolone było kontynuowanie wcześniejszego leczenia bisfosfonianami (w niezmiennych dawkach) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> hormonoterapia lub chemioterapia, radioterapia, leki biologiczne stosowane odpowiednio w ciągu 1 i 2 tygodni przed rozpoczęciem podawania erybuliny radioterapia obejmująca > 30% szpiku kostnego wcześniejsze leczenie erybuliną, mitomycyną lub nitrozomocznikiem nieprzerwane stosowanie warfaryny lub podobnych leków przeciwzakrzepowych (dozwolone niskie dawki warfaryny w celu utrzymania dostępu naczyniowego, z ang. <i>line patency</i>) progresja przerzutów w mózgu występująca neuropatia > 2. stopnia; rozsiew nowotworu w oponach mózgowo-rdzeniowych (z ang. <i>meningeal carcinoma-tosis</i>); zmiany nowotworowe w 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź obiektywna (ORR, z ang. <i>objective response rate</i>) – odsetek chorych z całkowitą (PR, z ang. <i>complete response</i>) lub częściową odpowiedzią (PR, z ang. <i>partial response</i>) w ocenie niezależnego badacza (z ang. <i>independent blinded review</i>) <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) – czas od momentu rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>) – czas od momentu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; odpowiedź klinicznie istotna (CBR, z ang. <i>clinical benefit rate</i>) – odsetek chorych z CR, PR lub chorobą stabilną (StD, z ang. <i>stable disease</i>), trwającą ≥ 6 miesięcy; czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. <i>duration of response</i>) – czas od momentu wystąpienia pierwszej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; ocena jakości życia (QoL, z ang. <i>quality of life</i>) wg kwestionariusza EORTC Quality of Life Questionnaire C30 – Breast Module BR23 ocena nasilenia bólu wg skali VAS (z ang. <i>visual analog scale</i>) <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>wywiadzie (z wyjątkiem <i>in situ</i> raka szyjki macicy lub raka skóry innego niż czerniak); istotne klinicznie upośledzenie czynności układu sercowo-naczyniowego; ostra/niekontrolowana choroba lub infekcja</p> <ul style="list-style-type: none"> •inne istotne klinicznie zaburzenia; HIV serododatni; przeszczepy organów; nadwrażliwość na halichondrynę B lub jej pochodne •ciąża lub karmienie piersią <p>Liczebność grup: ERB: 299</p>	
<p>Źródło finansowania:</p>	<p>Badanie:</p> <p>Opis metody randomizacji:</p> <p>Zaślepienie:</p> <p>Skala Jadad:</p> <p>Wyniki dla populacji ITT:</p> <p>Klasyfikacja AOTM</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków</p> <p>Okres leczenia:</p> <p>Podejście do testowania hipotezy:</p>	<p>grupa ERB:</p> <p>erybulina w dawce 1,4 mg/m² pc., we wlewie dożylnym przez 2-5 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu → zmiana protokołu: erybulina w dawce 1,4 mg/m² pc., we wlewie dożylnym przez 2-5 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu, zdefiniowano leczenie dozwolone, leczenie zabronione i modyfikację leczenia^c</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •kobiety w wieku ≥ 18 lat •histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy rak piersi (MBC, z ang. <i>metastatic breast cancer</i>) niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii •choroba mierzalna (wg kryteriów RECIST) •2 schematy wcześniejszej chemioterapii – kolejno z udziałem antracyklin i następnie taksanów lub leków z obu tych grup podawanych w skojarzeniu (chorzy mogli otrzymywać inne rodzaje chemioterapii) •progresja choroby w trakcie ostatniej chemioterapii lub w ciągu 6 miesięcy po jej zakończeniu •ocena sprawności wg ECOG: 0 lub 1 •oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące •prawidłowa czynność nerek, szpiku kostnego i wątroby •chorzy z obecną neuropatią sensoryczną, jeżeli stopień jej nasilenia był ≤ 2 <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •hormono-, chemo-, radioterapia lub leczenie trastuzumabem w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem podawania erybuliny •radioterapia obejmująca > 10% szpiku kostnego •aktywne objawowe przerzuty do mózgu •chorzy wymagający leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną <p>Liczebność grup: ERB 103</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •odpowiedź obiektywna (ORR, z ang. <i>overall response rate</i>) – odsetek chorych z całkowitą (PR, z ang. <i>complete response</i>) lub częściową odpowiedzią (PR, z ang. <i>partial response</i>) <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) – czas od momentu rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny •czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>) – czas od momentu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny •odpowiedź klinicznie istotna (CBR, z ang. <i>clinical benefit rate</i>) – odsetek chorych z CR, PR lub chorobą stabilną (StD, z ang. <i>stable disease</i>), trwającą ≥ 6 miesięcy •czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. <i>duration of response</i>) – czas od momentu wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa</p>

^a **Dozwolone leczenie:** leki niewpływające na ocenę efektywności klinicznej erybuliny; czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) dozwolone w celu kontroli neutropenii 4. stopnia i gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia, lub w celu kontroli neutropenii ≥ 3 . stopnia, jeżeli występowała w następujących po sobie cyklach leczenia u chorych, u których odnotowano neutropenię 4. stopnia lub gorączkę neutropeniczną ≥ 3 . stopnia. **Zabronione leczenie:** inna terapia przeciwnowotworowa. **Modyfikacja leczenia:** redukcja dawki erybuliny (do 1,2, 1,0 i 0,7 mg/m² pc.) w celu kontroli gorączki neutropenicznej i neutropenii ≥ 3 . stopnia z infekcją wymagającą leczenia antybiotykami, trombocytopenii 4. stopnia, niehematologicznych AEs 3. lub 4. stopnia (z wyjątkiem nudności, wymiotów, utraty masy ciała i nieprawidłowych wyników testów laboratoryjnych bez widocznych objawów); chorzy wymagający redukcji dawki $< 0,7$ mg/m² byli wykluczani z badania; pominięcie dawki erybuliny w 8. dniu cyklu możliwe w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii ≥ 3 . stopnia lub na podstawie decyzji badacza; opóźnienie rozpoczęcia cyklu leczenia o ≤ 2 tygodnie możliwe, gdy liczba neutrofilów $< 1500/\mu\text{l}$, płytek krwi $< 100000/\mu\text{l}$ lub na podstawie decyzji badacza; chorzy wymagający opóźnienia dawki o > 2 tygodnie byli wykluczani z badania; ^b **Dozwolone leczenie:** leki niewpływające na ocenę efektywności klinicznej erybuliny (w tym leki przeciwwymiotne, antyhistaminowe, kortykosteroidy), czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) lub granulocytów i makrofagów (GM-CSF), erytropoetyna – stosowane zgodnie z wytycznymi ASCO i standardową praktyką kliniczną; radioterapia paliatywna nieprzekraczająca 30% szpku kostnego i nieobejmująca zmian nowotworowych wybranych w celu oceny odpowiedzi na leczenie **Zabronione leczenie:** inne leczenie przeciwnowotworowe, silne inhibitory CYP3A4, warfaryna lub inne leki przeciwzakrzepowe (dopuszczano stosowanie niskich dawek tych leków w celu utrzymania dostępu naczyniowego, z ang. *line patency*) **Modyfikacja leczenia:** zmniejszenie dawki erybuliny do 1,1 mg/m² pc. w 1. dniu cyklu, gdy w trakcie poprzedniego cyklu wystąpiło jedno ze zdarzeń: neutropenia 4. stopnia (utrzymująca się przez > 7 dni), neutropenia 3. lub 4. stopnia z gorączką lub infekcją, wymagającą leczenia czynnikami wzrostu lub antybiotykami; trombocytopenia 4. stopnia lub 3. stopnia, wymagająca przetoczenia krwi lub płytek krwi; jakiegokolwiek niehematologiczna toksyczność 3. lub 4. stopnia ustępująca w ciągu 7 dni do ≤ 2 . stopnia nasilenia; opóźnienie rozpoczęcia cyklu leczenia o > 7 dni z powodu uporczywej toksyczności występującej po cyklu wcześniejszym; opóźnienie podania erybuliny w 8. dniu leczenia (1. cyklu), gdy całkowita liczba neutrofilów $< 10 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ lub w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek niehematologicznego AEs 3. lub 4. stopnia (z wyjątkiem niewłaściwie kontrolowanych nudności lub wymiotów); ^c **Dozwolone leczenie:** terapia niewpływająca na ocenę efektywności klinicznej erybuliny (lub leków przeciwnowotworowych podawanych w grupie kontrolnej), w tym radioterapia paliatywna; czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) w celu kontroli neutropenii; **Zabronione leczenie:** inne, eksperymentalne leki przeciwnowotworowe; **Modyfikacja leczenia:** dozwolona modyfikacja dawek i częstości podawania leków w celu kontroli AEs 3. lub 4. stopnia; ^c **Dozwolone leczenie:** leki nie wpływające na ocenę efektywności klinicznej erybuliny, czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF), czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), erytropoetyna – zgodnie z wytycznymi ASCO i standardową praktyką kliniczną; radioterapia paliatywna obejmująca nie więcej niż 10% szpku kostnego w celu kontroli nasilenia bólu; **Zabronione leczenie:** inna terapia przeciwnowotworowa, leki metabolizowane przez CYP3A4, silne inhibitory lub induktory CYP3A4, leki przeciwzakrzepowe; **Modyfikacja leczenia:** dozwolona była modyfikacja dawki erybuliny: [redacted]

Tabela 16. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od momentu randomizacji chorego do zgonu lub do daty ostatniego kontaktu (last date known alive)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Czas od momentu randomizacji do daty wystąpienia pierwszej progresji choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do daty ostatniego kontaktu (censored)
Najlepsza odpowiedź na leczenie (OR)	Odpowiedź na leczenie na podstawie zmian w obrazie radiologicznym w oparciu o kryteria RECIST. Ocena wykonywana była w trakcie leczenia co 8 tygodni lub w krótszych odstępach czasu, jeżeli podejrzewano progresję choroby. Natomiast w przypadku pacjentek wykazujących całkowitą lub częściową odpowiedź lub stabilną chorobę, które przerwały leczenie przed wystąpieniem progresji, ocena była kontynuowana do momentu jej wystąpienia lub rozpoczęcia nowej terapii raka piersi
Odpowiedź obiektywna (ORR)	Odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR). W publikacji Cortes 2011 przedstawiono dane dotyczące częstości występowania odpowiedzi obiektywnej (ORR, z ang. objective response rate) ogółem we włączonej populacji
Odpowiedź klinicznie istotna (CBR)	Całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) lub choroba stabilna (StD), utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	Okres od momentu wystąpienia odpowiedzi na leczenie do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do daty ostatniego kontaktu z chorym

Tabela 17. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza														
Skala ECOG/WHO/Zubroda	Skala ta składa się z sześciu stopni, od 0 do 5, gdzie 0 określa stan pełnej aktywności, bez objawów choroby, natomiast stopień 5. to śmierć. (Oken 1982, Rzyman 2008).														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Bezobjawowy. Pełna aktywność</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Przebywa cały czas w łóżku</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Zgon</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień	Opis	0	Bezobjawowy. Pełna aktywność	1	Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę	2	Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku	3	Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku	4	Przebywa cały czas w łóżku	5	Zgon
	Stopień	Opis													
	0	Bezobjawowy. Pełna aktywność													
	1	Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę													
	2	Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku													
3	Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku														
4	Przebywa cały czas w łóżku														
5	Zgon														
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia, podskalę funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskalę objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszność, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem podpunktów (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo (Dancey 2004).														
	Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST.														
RECIST	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Odpowiedź</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Całkowita odpowiedź (z ang. <i>complete response</i>, CR)</td> <td>Ustąpienie wszystkich zmian docelowych</td> </tr> <tr> <td>Częściowa odpowiedź (z ang. <i>partial response</i>, PR)</td> <td>Zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy wymiarów wszystkich zmian docelowych</td> </tr> <tr> <td>Stabilizacja choroby (z ang. <i>stable disease</i>, StD)</td> <td>Odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD</td> </tr> <tr> <td>Progresja choroby (z ang. <i>progressive disease</i>, PD)</td> <td>Zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy wymiarów zmian docelowych lub wystąpienie nowych zmian</td> </tr> </tbody> </table>	Odpowiedź	Opis	Całkowita odpowiedź (z ang. <i>complete response</i> , CR)	Ustąpienie wszystkich zmian docelowych	Częściowa odpowiedź (z ang. <i>partial response</i> , PR)	Zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy wymiarów wszystkich zmian docelowych	Stabilizacja choroby (z ang. <i>stable disease</i> , StD)	Odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD	Progresja choroby (z ang. <i>progressive disease</i> , PD)	Zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy wymiarów zmian docelowych lub wystąpienie nowych zmian				
	Odpowiedź	Opis													
	Całkowita odpowiedź (z ang. <i>complete response</i> , CR)	Ustąpienie wszystkich zmian docelowych													
	Częściowa odpowiedź (z ang. <i>partial response</i> , PR)	Zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy wymiarów wszystkich zmian docelowych													
Stabilizacja choroby (z ang. <i>stable disease</i> , StD)	Odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD														
Progresja choroby (z ang. <i>progressive disease</i> , PD)	Zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy wymiarów zmian docelowych lub wystąpienie nowych zmian														
„Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych” (Krzakowski 2012).															

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Skuteczność produktu leczniczego Halaven oceniano w randomizowanym porównawczym (ERB vs TPC) badaniu III fazy [redacted] oraz w [redacted] badaniach II fazy bez grupy kontrolnej ([redacted]). Badanie [redacted] otrzymało 3 pkt w skali Jadad.

Pacjentki włączone do badania [redacted] miały miejscowo nawracający lub dający przerzuty rak piersi, poprzednio otrzymały co najmniej dwa, ale nie więcej niż pięć schematów chemioterapii, obejmujących antracyklinę i taksan (jeśli nie było przeciwwskazań). U pacjentek musiała nastąpić progresja choroby w ciągu 6 miesięcy od ostatnio zastosowanego schematu chemioterapii. Pacjentki randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt Halaven w dawce 1,23 mg/m² pc. (co odpowiada 1,4 mg/m² pc. erybuliny mezylanu) w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu, podawany dożylnie przez 2 do 5 minut (dawkowanie zgodne z ChPL) lub grupy otrzymującej inne leczenie z wyboru lekarza (TPC; ang: treatment of physician's choice), zdefiniowane jako: chemioterapia jednolekowa, leczenie hormonalne lub terapia biologiczna zatwierdzona w leczeniu nowotworów, leczenie paliatywne lub radioterapia, zgodne z lokalną praktyką kliniczną. Grupa TPC w 97% otrzymywała chemioterapię (26% winorelbina, 18% gemcytabinę, 18% kapecytabinę, 16% taksan, 9% antracyklinę, 10% inny rodzaj chemioterapii) oraz w 3% leczenie hormonalne.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przypadku analizy cech dychotomicznych, stosując metodę Mantela-Haenszela, obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD) dla danych ciągłych, oraz średni ważony odsetek w przypadku agregacji wyników podanych jako procenty. Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, uczestniczącej w nich populacji, interwencji i

definicji punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Gdy tylko to było możliwe, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano testem Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. W przypadku stwierdzenia znacząco różnego prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie kontrolnej oceniano, czy wartość ryzyka względnego jest stała. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software v. 2.7.8* (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK). W przypadku niewystąpienia ocenianych zdarzeń w jednej z grup, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, stanowiąc o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W badaniu randomizowanym [redacted] oceniano następujące punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), częstość występowania odpowiedzi obiektywnej wg kryteriów RECIST, czas wolny od progresji, czas trwania odpowiedzi. Ocenę tych punktów końcowych wykonano z udziałem niezależnego badacza, który nie znał rodzaju interwencji podawanej w poszczególnych grupach (ocena niezależna, *independent masked review*) oraz z udziałem lekarza prowadzącego badanie bezpośrednio w danym ośrodku (ocena lokalna przez badacza, ocena przez lekarza prowadzącego, *investigator review*). Wyniki podawano w momencie wystąpienia 442 zgonów (data odcięcia 12.05.2009 r.) jako wyniki analizy wstępnej przeżycia oraz po wystąpieniu 589 zdarzeń (data odcięcia 03.03.2010 r.) jako wyniki drugiej analizy.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej monoterapii erybuliną (ERB) w porównaniu do leczenia wybranego przez lekarza (TPC) w leczeniu raka piersi po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności klinicznej monoterapii erybuliną (ERB) w leczeniu zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu chemioterapii z użyciem antracyklin, taksanów w porównaniu do monoterapii przeciwnowotworowej wybranej przez lekarza (TPC) według badania

Punkt końcowy		Publik.	L. pacj.(N)		% pacj.		Mediana (mies.) (95% CI)		Różnica median ^a	HR/RR/RB (95% CI)	p
			ERB	TPC	ERB	TPC	ERB	TPC			
Całkowity czas przeżycia (OS)	Analiza wstępna (13.05.2009)		508	254	54	58	13,1 [11,8; 14,3]	10,6 [9,3; 12,5]		HR=0,81 [0,66; 0,99]	0,041
	Druga analiza (03.03.2010)				76	80	13,2 [12,1; 14,4]	10,5 [9,2; 12,0]		HR=0,81 [0,67; 0,96]	0,014
	Analiza wrażliwości po wystąpieniu 572 (75%) zdarzeń		-	-	-	-	-	-	-	HR=0,787 [0,660; 0,939]	0,008
	Analiza bez uwzględnienia czynników dopasowania ^b		-	-	-	-	-	-	-	HR=0,822 [0,694; 0,975]	0,024
	Analiza nieuwzględniająca chorych nieotrzymujących przypisanego leczenia		-	-	-	-	-	-	-	HR=0,806 [0,676; 0,960]	0,016
			370 ^c	189 ^c	-	-	-	-	-	HR=0,77 [0,61; 0,97]	-
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Populacja ITT		508	254	70	65	3,7 [3,3; 3,9]	2,2 [2,1; 3,4]		HR=0,87 [0,71; 1,05]	0,137
	Ocena niezależna				84	81	3,6 [3,3; 3,7]	2,2 [2,0; 2,6]		HR=0,76 [0,64; 0,90]	0,002
	Populacja per protocol		459	216	71	68	-	-	-	HR=0,79 [0,64; 0,96]	0,020
	Ocena niezależna				86	85	-	-	-	HR= 0,72 [0,60; 0,86]	0,0004
Chore z Am. Płn., Eur. Zach., Australii (ocena niezależna)		-	-	-	-	3,3	2,2		HR=0,843 [0,666; 1,066]	0,153	
Odp. na leczenie (OR) (%)	Całkowita (CR)	Ocena niezależna	468	214	1	0	-	-	-		-
		Ocena przez lekarza prow.			<1	0	-	-	-		-
	Częściowa (PR)	Ocena niezależna			12	5	-	-	-		-
		Ocena przez lekarza prow.			13	7	-	-	-		-
	Choroba stabilna (StD)	Ocena niezależna			44	45	-	-	-		-
		Ocena przez lekarza prow.			47	45	-	-	-		-
	Progresja choroby (PD)	Ocena niezależna			41	49	-	-	-		-
		Ocena przez lekarza prow.			38	45	-	-	-		-
	Niemożliwa do oceny (n/e)	Ocena niezależna			3	1	-	-	-		-
		Ocena przez lekarza prow.			2	2	-	-	-		-
	Nieznana	Ocena niezależna			<1	0	-	-	-		-
		Ocena przez lekarza prow.			0	0	-	-	-		-
Odp. obiektywna (ORR)	Chore z chorobą mierzalną	Ocena niezależna	468	214	12 ^g	5 ^h	-	-	-		0,002
		Ocena przez lekarza prow.			13 ⁱ	7 ^j	-	-	-		0,028
	Chore z przerzutami trzewnymi	Ocena niezależna	413	211	11	5	-	-	-		-
Odp. klinicznie istotna (CBR)	Populacja ogólna	Ocena niezależna	468	214	23 ⁿ	17 ^o	-	-	-		-
		Ocena przez lekarza prow.			28 ^p	20 ^q	-	-	-		-
	Chore z przerzutami trzewnymi	Ocena niezależna	413 ^s	211 ^t	21,7	16,6	-	-	-		-
Czas trwania odpowiedzi (DOR)			-	-	-	-	4,2 [3,8; 5,0]	6,7 [6,7; 7,0]		-	0,159

^a dane z publikacji; ^b dane z publikacji; ^c dane z publikacji; ^d dane z publikacji; ^e dane z publikacji; ^f dane z publikacji; ^g dane z publikacji; ^h dane z publikacji; ⁱ dane z publikacji; ^j dane z publikacji; ^k dane z publikacji; ^l dane z publikacji; ^m dane z publikacji; ⁿ dane z publikacji; ^o dane z publikacji; ^p dane z publikacji; ^q dane z publikacji; ^r dane z publikacji; ^s liczba chorych z przerzutami trzewnymi poddana randomizacji do grupy ERB; ^t liczba chorych z przerzutami trzewnymi poddana randomizacji do grupy TPC;

W badaniu [redacted] u pacjentek z grupy przyjmującej erybulinę w porównaniu do grupy przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC) zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie mediany całkowitego czasu przeżycia, natomiast różnice zaobserwowane w medianie czasu przeżycia wolnego od progresji w populacji ITT według oceny niezależnej nie osiągnęły istotności statystycznej, z kolei w ocenie lokalnej różnica jest istotna statystycznie. Zanotowano [redacted] w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej [redacted]). Dodatkowo zanotowano [redacted] uzyskania statusu choroby stabilnej w grupie ERB i TPC. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej było [redacted] w grupie erybuliny, natomiast [redacted] w ocenie przez lekarza prowadzącego [redacted]. Ponadto zaobserwowano [redacted] odsetek odpowiedzi obiektywnych zarówno u chorych z chorobą mierzalną jak i z przerzutami trzewnymi w ocenie niezależnej i ocenie przez lekarza prowadzącego, nie zaobserwowano natomiast [redacted] dla odpowiedzi klinicznie istotnej dla tych obu populacji, a czas trwania odpowiedzi [redacted] w grupie eksperymentalnej w porównaniu z grupą referencyjną.

W AK wnioskodawcy podano ponadto wyniki analizy [redacted]

Pozostałe wyniki [redacted] omówniono szczegółowo w AK wnioskodawcy (rozdz. 2.5.4) i nie będą one przytaczane w niniejszej AWA.

INFORMACJE DOTYCZĄCE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ERYBULINY NA PODSTAWIE BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH

Oceniono efektywność erybuliny w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentów po niepowodzeniu kilku wcześniejszych linii chemioterapii (w tym antracyklinami oraz taksanami) na podstawie [redacted] wielośrodkowych prospektywnych badań klinicznych fazy II bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia: [redacted]. Charakterystyka włączonych badań została przedstawiona w Tabeli 15 (rozdz. 3.3.1.3).

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności klinicznej monoterapii erybuliną (ERB) w leczeniu zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu chemioterapii z użyciem antracyklin, taksanów [redacted] według badań nierandomizowanych

Punkt końcowy			Badanie	N	Częstość wyst. (%) [95% CI]	Mediana (mies.) (95% CI); (zakres)
Przeżycie całkowite (OS) – ocena niezależna			[redacted]	-	-	11,1 [7,9; 15,8]; (1,0 – 25,9)
			[redacted]	-	-	10,4; (0,6 – 19,9)
			[redacted]	-	-	9,0; (0,15 – 27,5)
Przeżycie wolne od progresji (PFS) – ocena niezależna			[redacted]	-	-	3,7 [2,0; 4,4]; (0,3 – 14,8)
			[redacted]	-	-	2,6; (0,03 – 13,1)
			[redacted]	-	-	2,6; (0,03 – 15,1)
Odpowiedź na leczenie (OR) (%)	Całkowita (CR)	Ocena niezależna	[redacted]	80	0	-
		Ocena badaczy	[redacted]	80	0	
		Ocena niezależna	[redacted]	269	0	
		Ocena badaczy	[redacted]	269	0,4	
		21-dniowa kohorta - ocena niezal.	[redacted]	28	0	
		28-dniowa kohorta - ocena niezal.	[redacted]	59	0	
		Wszyscy chorzy	[redacted]	87	0	
	Częściowa (PR)	Ocena niezależna	[redacted]	80	21,3 (13; 32)	
			Ocena badaczy	[redacted]	80	
		Ocena niezależna	[redacted]	269	9,3 (6; 13)	
			Ocena badaczy	[redacted]	269	
21-dniowa kohorta - ocena niezal.	[redacted]	28	14,3 (4; 33)			

Punkt końcowy				Badanie	N	Częstość wyst. (%) [95% CI]	Mediana (mies.) (95% CI); (zakres)	
Odpowiedź na leczenie (OR) (%)	28-dniowa kohorta - ocena niezal.				59	10,2		
	Wszyscy chorzy	Ocena niezal.	PP		27	11,5 ^a		
			ITT		103	13,6 ^a		
		Ocena badaczy - ITT					15,5 ^a	
	StD	Ocena niezależna				80	37,5 (27; 49)	
		Ocena badaczy					42,5	
		Ocena niezależna				269	46,5 (40; 53)	
		Ocena badaczy					49,1	
		21-dniowa kohorta - ocena niezal.				28	57,1 (37; 76)	-
		28-dniowa kohorta - ocena niezal.				59	35,6	
		Wszyscy chorzy	Ocena niezal.	PP		87	42,5	
				ITT		103	41,7	
			Ocena badaczy - ITT					41,7
	StD ≥ 6 msc	Ocena niezależna				80	6,3 (2; 14) ^a	
		Ocena badaczy					7,5 ^a	
		Ocena niezależna				269	7,8 (5; 12)	
		Ocena badaczy					5,6	
		21-dniowa kohorta - ocena niezal.				28	14,3 (4; 33)	-
		28-dniowa kohorta - ocena niezal.				59	1,7	
		Wszyscy chorzy	Ocena niezal.	PP		87	5,7	
				ITT		103	6,8	
			Ocena badaczy - ITT					5,8
	Progresja choroby (PD)	Ocena niezależna				80	40,0 (29; 52)	
		Ocena badaczy					35,0	
		Ocena niezależna				269	43,1 (37; 49)	
Ocena badaczy				269	34,9			
21-dniowa kohorta - ocena niezal.				28	25,0 (11; 45)			
28-dniowa kohorta - ocena niezal.				59	49,2			
Wszyscy chorzy		Ocena niezal.	PP		87	41,4		
			ITT		103	41,7		
		Ocena badaczy - ITT					41,7	
Niemożliwa do oceny (n/e)	Ocena niezależna				80	1,25 (0,03; 6,77)		
	Ocena badaczy					1,3		
	Ocena niezależna				269	1,12 (0,23; 3,22)		
	Ocena badaczy					1,9		
	21-dniowa kohorta - ocena niezal.				28	3,57 (0,09; 18,35)		
	28-dniowa kohorta - ocena niezal.				59	5,1		
	Wszyscy chorzy	Ocena niezal.	PP		87	4,6		
			ITT		103	5,8		
		Ocena badaczy - ITT					2,9	
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	Ocena niezależna				80	21,3 (12,9; 31,8)		
	Ocena badaczy					21,3 (12,9; 31,8)		
	Ocena niezależna				269	9,3 (6,1; 13,4)		
	Ocena badaczy					14,1 (10,2; 18,9)		
	21-dniowa kohorta - ocena niezal.				28	14,3 (4,0; 32,7)		
	28-dniowa kohorta - ocena niezal.				59	10,2 (3,8; 20,8)		
	Wszyscy chorzy	Ocena niezal.	PP		87	11,5 (5,7; 20,1)		
			ITT		103	13,6 (7,6; 21,8)		

Punkt końcowy		Badanie	N	Częstość wyst. (%) [95% CI]	Mediana (mies.) (95% CI); (zakres)	
Ocena badaczy - ITT				16,5 (9,9; 25,1)		
Odpowiedź istotna klinicznie (CBR)	Ocena niezależna		80	27,5 (18,1; 38,6)	-	
	Ocena badaczy			28,8 (19,2; 40,0)		
	Ocena niezależna		269	17,1 (12,8; 22,1)		
	Ocena badaczy			19,7 (15,1; 25,0)		
	21-dniowa kohorta - ocena niezal.		28	28,6 (13,2; 48,7)		
	28-dniowa kohorta - ocena niezal.		59	11,9 (4,9; 22,9)		
Odpowiedź istotna klinicznie (CBR)	Wszyscy chorzy	Ocena niezależna	87	17,2 (10,0; 26,8)	-	
		PP ITT				
	Ocena badaczy - ITT		103	20,4 (13,1; 29,5)		
				22,3 (14,7; 31,6)		
				23 (15; 32)		
Kontrola choroby	Ocena niezależna		80	58,8 (47,2; 69,6)	-	
	Ocena badaczy			63,8 (52,2; 74,2)		
	Ocena niezależna		269	55,8		
	Ocena badaczy			63,2		
	21-dniowa kohorta - ocena niezal.		28	71,4 ^a		
	28-dniowa kohorta - ocena niezal.		59	45,8 ^a		
	Wszyscy chorzy	Ocena niezależna		87		54 ^a
		PP ITT				
	Ocena badaczy - ITT		103	55,3 ^a		
			58,3 ^a			
Czas trwania odpowiedzi (DoR)	Ocena niezależna		-	-	3,9 (1,0; 7,3)	
	Ocena niezależna		-	-	4,1 (1,4; 8,5)	
	Ocena niezależna - wszyscy chorzy		-	-	5,6 (1,5; 12,1)	

^a obliczenia własne autorów AK wnioskodawcy;

Na podstawie badań nierandomizowanych bez grupy kontrolnej () zaobserwowano zbliżone mediany przeżycia całkowitego w ocenie niezależnej w poszczególnych badaniach u pacjentów leczonych erybuliną (ERB). Z kolei czas przeżycia wolnego od progresji był dłuższy w ocenie niezależnej w badaniu () w porównaniu do pozostałych badań. W żadnym z badań nie stwierdzono przypadków uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej bądź odsetek przypadków takiej odpowiedzi był znikomy w ocenie badaczy. Zgodnie z wynikami () częstość uzyskiwania częściowej odpowiedzi na leczenie to (), natomiast częstość występowania choroby stabilnej wynosiła (), a częstość uzyskania choroby stabilnej utrzymującej się przez pół roku wynosiła (). Dane z badań nierandomizowanych wskazywała na () częstość występowania progresji choroby podczas terapii ERB. U niewielkiego odsetka pacjentów () niemożliwa była ocena odpowiedzi na leczenie podczas terapii ERB. Częstość uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosiła () a uzyskania odpowiedzi klinicznie istotnej – (). Zanotowano, że () pacjentów uzyskało kontrolę choroby () natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi wahała się od 3,9 do 5,6 mies. w analizowanych badaniach.

Dodatkowo w AK wnioskodawcy przedstawiono dane dotyczące oceny jakości życia () wykorzystując kwestionariusz EORTC-QLQ-C30. Nie stwierdzono ani pogorszenia ani poprawy objawów choroby u pacjentek z odpowiedzią na leczenie, z kolei u chorych z progresją przed końcem 2 cyklu leczenia zanotowano pogorszenie objawów choroby.

Poza tym przedstawiono wyniki oceny wybranych punktów końcowych w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie określonych charakterystyk wyjściowych. Wyniki w podgrupach w większości przypadków były podobne do wyników w populacji ogólnej.

Ponadto autorzy AK wnioskodawcy odnaleźli () prezentujące dane na temat efektywności klinicznej erybuliny u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. Wyniki nie będą przedstawiane w niniejszej AWA (interwencja i populacja niezgodna z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa erybuliny (ERB) w porównaniu do terapii lekami przydzielonymi przez lekarza (TPC) dokonano w oparciu o RCT [redacted] w grupie chorych zrandomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ERB lub TPC (populacja *mITT*). Wyniki zaczerpnięto z publikacji głównej [redacted]. Analizowano następujące punkty końcowe: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wraz z określeniem stopnia ich ciężkości. Wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 20. Porównanie bezpieczeństwa erybuliny z innym leczeniem wybranym przez lekarza (TPC) – według badania [redacted]

Punkt końcowy		Odsetek pacjentów [%]		RR [95% CI] ^a	NNH [95% CI] ^a	
		ERB (N=503)	TPC (N=247)			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	Ogółem	4	7			
	Związane z leczeniem					
Zakończenie leczenia z powodu AEs		13	15			
Poważne AEs		25	26			
Poważne AEs związane z leczeniem ^b		12	7			
Zdarzenia niepożądane (AEs)		99	93			
Hematologiczne AEs	Wszystkie stopnie	Neutropenia	52	30		
		Gorączka neutropeniczna	5	2		
		Leukopenia	23	11		
		Niedokrwistość	19	23		
	Stopień 3	Neutropenia	21	14		
		Leukopenia	12	5		
		Niedokrwistość	2	3		
	Stopień 4	Neutropenia	24	7		
		Leukopenia	2	1		
		Niedokrwistość	<1	<1		
	Chorzy wymagający kontroli neutropenii		18	8		
	Konieczność modyfikacji leczenia z powodu wystąpienia toksyczności 3 i 4 stopnia	Redukcja dawki	29	26		
Opóźnienie dawki		49	41			
Przerwanie dawki		6	9			
Niehematologiczne AEs	Wszystkie stopnie ciężkości	Astenia/zmęczenie	54	40		
		Utrata włosów	45	10		
		Neuropatia obwodowa ^c	35	16		
		Nudności	35	28		
		Zaparcia	25	21		
		Ból stawów/mięśni	22	12		
		Utrata masy ciała	21	14		
		Gorączka	21	13		
		Utrata apetytu	19	13		
		Ból głowy	19	12		
		Biegunka	18	18		
		Wymioty	18	18		
		Ból pleców	16	7		
		Duszność	16	13		
		Kaszel	14	9		
		Ból kości	12	9		
		Ból kończyn	11	10		
		Zapalenie błon śluzowych	9	10		
		Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	1	14		
	Nadwrażliwość na podawane leki	1	<1			
	Stopień 3	Astenia/zmęczenie	8	10		
		Neuropatia obwodowa ^c	8	2		
		Nudności	1	2		
Zaparcia		1	1			
Ból stawów/mięśni		<1	1			
Utrata masy ciała		1	<1			

Punkt końcowy		Odsetek pacjentów [%]		RR [95% CI] ^a	NNH [95% CI] ^a	
		ERB (N=503)	TPC (N=247)			
Niehematologiczne AEs	Stopień 3	Gorączka	<1	<1		
		Utrata apetytu	<1	1		
		Ból głowy	<1	0		
		Wymioty	1	1		
		Ból pleców	1	1		
		Duszność	4	2		
		Ból kości	2	2		
		Ból kończyn	1	1		
	Zapalenie błon śluzowych	1	2			
	Stopień 4	Erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa	<1	4		
		Astenia/zmęczenie	1	0		
		Neuropatia obwodowa ^c	<1	0		
		Wymioty	<1	0		
		Ból pleców	<1	<1		
Duszność		0	<1			

^a [redacted] ^b dane z publikacji [redacted] ^c złożony punkt końcowy (neuropatia obwodowa, neuropatia, neuropatia obwodowa ruchowa, polineuropatia, neuropatia obwodowa czuciowa, polineuropatia demielinizacyjna, parestezja)

Według badania [redacted] odsetek zdarzeń niepożądanych, w tym związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do zgonów był [redacted] w grupie eksperymentalnej ERB i referencyjnej TPC. Podobnie odsetek zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzący do zakończenia leczenia oraz poważnych AE był [redacted] w obu grupach. Z kolei odnotowano [redacted] odsetek pacjentów z poważnymi AEs związanymi z zastosowanym leczeniem w grupie erybuliny w porównaniu z grupą referencyjną. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była bardzo wysoka w obu grupach i [redacted] w grupie poddanej leczeniu ERB.

W badaniu [redacted] u pacjentek z grupy przyjmującej erybulinę w porównaniu do grupy przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC) zaobserwowano [redacted]

Według autorów badania zdarzeniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia występującymi częściej w grupie przyjmującej erybulinę były: [redacted]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Oceniono bezpieczeństwo erybuliny w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentów po niepowodzeniu kilku wcześniejszych linii chemioterapii (w tym antracyklinami oraz taksanami) na podstawie [redacted] wieloośrodkowych prospektywnych badań klinicznych fazy II bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia: [redacted]. W poniższej tabeli podano [redacted]

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa monoterapii erybuliną (ERB) w leczeniu zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu chemioterapii z użyciem antracyklin, taksanów [redacted] według badań nierandomizowanych

Punkt końcowy		Badanie	N	Częstość wyst. (%) [95% CI]
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AE		[redacted]	81	7,4
Poważne AEs		[redacted]	81	16,0
Zgony		[redacted]	21	1,23 (0,03; 6,69) ^a
		[redacted]	291	0,34 (0,0087; 1,90) ^a
METAANALIZA (fixed), heterogeniczność: p=0,3131				0,71 (0,11; 1,82) ^a
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	Gorączka	Wszystkie stopnie ciężkości		30,9 (21; 42)
		Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta	23,4 (19; 29)
			28-dniowa kohorta	12 (3; 28) ^a
			Wszyscy chorzy	20 ^a
		103	17	

		Punkt końcowy	Badanie	N	Częstość wyst. (%) [95% CI]
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	Gorączka	1-2 stopnia ciężkości		81	30,9 (21; 42) ^a
				291	22,7 (18; 28)
		1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	12 (3; 28)
			28-dniowa kohorta	70	20
			Wszyscy chorzy	103	17
		3-4 stopnia ciężkości		81	0 (0; 4,45)
				291	0,69 (0,08; 2,46) ^b
		3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	0 (0; 10,58)
			28-dniowa kohorta	70	0
			Wszyscy chorzy	103	0
	Zmęczenie	Wszystkie stopnie ciężkości		81	45,7 (35; 57)
				291	64,9 (59; 70)
		Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta	33	54,5 (36; 72) ^a
			28-dniowa kohorta	70	51,4 ^a
			Wszyscy chorzy	103	52,4 ^a
		1-2 stopnia ciężkości		81	44,4 (33; 56) ^a
				291	55,0 (49; 61)
		1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	48 (31; 66)
			28-dniowa kohorta	70	47
			Wszyscy chorzy	103	48
	3-4 stopnia ciężkości		81	1,23 (0,03; 6,69)	
			291	9,97 (6,78; 14) ^b	
	3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	6,06 (0,74; 20,23) ^b	
		28-dniowa kohorta	70	4 ^b	
		Wszyscy chorzy	103	5 ^b	
	Zapalenie błon śluzowych	Wszystkie stopnie ciężkości		291	14,8
		Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta	33	3 a
			28-dniowa kohorta	70	7,1 a
			Wszyscy chorzy	103	5,8 a
		1-2 stopnia ciężkości		291	12,4
1-2 stopnia ciężkości		21-dniowa kohorta	33	3	
		28-dniowa kohorta	70	6	
		Wszyscy chorzy	103	5	
3-4 stopnia ciężkości		291	2,4 b		
3-4 stopnia ciężkości		21-dniowa kohorta	33	0	
	28-dniowa kohorta	70	1 b		
	Wszyscy chorzy	103	1 b		
Obrzęki obwodowe	Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta	33	12 a	
		28-dniowa kohorta	70	6 a	
		Wszyscy chorzy	103	8 a	
	1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	12	
		28-dniowa kohorta	70	6	
		Wszyscy chorzy	103	8	
	3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	0	
		28-dniowa kohorta	70	0	
		Wszyscy chorzy	103	0	

Punkt końcowy				Badanie	N	Częstość wyst. (%) [95% CI]	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Suchość w ustach	Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta		33	6 a	
			28-dniowa kohorta		70	7 a	
			Wszyscy chorzy		103	7 a	
		1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	6	
			28-dniowa kohorta		70	7	
			Wszyscy chorzy		103	7	
		3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	0	
			28-dniowa kohorta		70	0	
			Wszyscy chorzy		103	0	
	Zapalenie jamy ustnej	Wszystkie stopnie ciężkości				81	39,5
						291	11,0
		Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta		33	18,0 a	
			28-dniowa kohorta		70	17,1 a	
			Wszyscy chorzy		103	17,5 a	
		1-2 stopnia ciężkości				81	37,0 a
						291	10,0
		1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	18	
			28-dniowa kohorta		70	14	
			Wszyscy chorzy		103	16	
		3-4 stopnia ciężkości				81	2,5
						291	1,0 b
		3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	0	
			28-dniowa kohorta		70	3	
			Wszyscy chorzy		103	2	
	Nudności	Wszystkie stopnie ciężkości				81	44,4
						291	44,3
		Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta		33	33,3	
			28-dniowa kohorta		70	39,0 a	
			Wszyscy chorzy		103	36,9 a	
		1-2 stopnia ciężkości				81	43,2 a
				291	42,3		
1-2 stopnia ciężkości		21-dniowa kohorta		33	30		
		28-dniowa kohorta		70	39		
		Wszyscy chorzy		103	36		
3-4 stopnia ciężkości				81	1,2		
				291	2,1 b		
3-4 stopnia ciężkości		21-dniowa kohorta		33	3 b		
		28-dniowa kohorta		70	0		
		Wszyscy chorzy		103	1 b		
Wymioty	Wszystkie stopnie ciężkości				81	19,8	
					291	17,9	
	Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta		33	12 a		
		28-dniowa kohorta		70	9 a		
		Wszyscy chorzy		103	10 a		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1-2 stopnia ciężkości				81	18,5 a	
					291	17,2	
	1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	12		
		28-dniowa kohorta		70	9		
		Wszyscy chorzy		103	10		

		Punkt końcowy	Badanie	N	Częstość wyst. (%) [95% CI]	
Zaburzenia żołądkowo- jelitowe	Wymioty	3-4 stopnia ciężkości		81	1,2	
				291	0,7 b	
		3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	0	
			28-dniowa kohorta	70	0	
	Wszyscy chorzy		103	0		
	Niestrawność	Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta	33	6 a	
			28-dniowa kohorta	70	9 a	
			Wszyscy chorzy	103	8 a	
		1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	6	
			28-dniowa kohorta	70	9	
			Wszyscy chorzy	103	8	
		3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	0	
			28-dniowa kohorta	70	0	
			Wszyscy chorzy	103	0	
		Biegunka	Wszystkie stopnie ciężkości		81	18,5
					291	18,6
			Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta	33	21,2 a
	28-dniowa kohorta			70	5,7 a	
	Wszyscy chorzy			103	10,7 a	
	1-2 stopnia ciężkości		81	18,5 a		
			291	17,5		
	1-2 stopnia ciężkości		21-dniowa kohorta	33	18	
			28-dniowa kohorta	70	4	
			Wszyscy chorzy	103	9	
	3-4 stopnia ciężkości		81	0		
			291	1,0 b		
	3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	3 b		
		28-dniowa kohorta	70	1 b		
		Wszyscy chorzy	103	2 b		
	Zaparcia	Wszystkie stopnie ciężkości		81	16	
				291	19,2	
		Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta	33	12 a	
			28-dniowa kohorta	70	19 a	
Wszyscy chorzy			103	17 a		
1-2 stopnia ciężkości		81	16 a			
		291	18,6			
1-2 stopnia ciężkości		21-dniowa kohorta	33	12		
		28-dniowa kohorta	70	19		
		Wszyscy chorzy	103	17		
3-4 stopnia ciężkości		81	0			
		291	0,7 b			
3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	0			
	28-dniowa kohorta	70	0			
	Wszyscy chorzy	103	0			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszeni e apetytu	Wszystkie stopnie ciężkości		81	46,9	
		291	20,6			
Wszystkie stopnie ciężkości		21-dniowa kohorta	33	6 a		
		28-dniowa kohorta	70	19 a		
	Wszyscy chorzy	103	15 a			

Punkt końcowy				Badanie	N	Częstość wyst. (%) [95% CI]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	1-2 stopnia ciężkości			81	45,7
					291	19,9
		1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	6
			28-dniowa kohorta		70	19
			Wszyscy chorzy		103	15
		3-4 stopnia ciężkości			81	1,2
					291	0,7 b
		3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	0
	28-dniowa kohorta			70	0	
	Wszyscy chorzy			103	0	
	Hipokalemia	Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta		33	3
			28-dniowa kohorta		70	8,6 a
			Wszyscy chorzy		103	6,8 a
		1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	3
			28-dniowa kohorta		70	7
			Wszyscy chorzy		103	6
3-4 stopnia ciężkości		21-dniowa kohorta		33	0	
		28-dniowa kohorta		70	1 b	
		Wszyscy chorzy		103	1 b	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Wszystkie stopnie ciężkości			81	98,9
					291	59,8
		Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta		33	69,7 a
			28-dniowa kohorta		70	77,1 a
			Wszyscy chorzy		103	77,8 a
		1-2 stopnia ciężkości			81	3,7 a
					291	5,8 a
		1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	9
	28-dniowa kohorta			70	11	
	Wszyscy chorzy			103	11	
	3-4 stopnia ciężkości			81	95,1	
				291	54,0	
	3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	61	
		28-dniowa kohorta		70	66	
		Wszyscy chorzy		103	64	
	Gorączka neutropeniczna	3-4 stopnia ciężkości				5,5
3-4 stopnia ciężkości		21-dniowa kohorta		33	3 b	
		28-dniowa kohorta		70	4	
		Wszyscy chorzy		103	4	
Posocznica neutropeniczna	Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta		33	0	
		28-dniowa kohorta		70	3	
		Wszyscy chorzy		103	2 c	
	1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	0	
		28-dniowa kohorta		70	0	
		Wszyscy chorzy		103	0	
Posocznica neutropeniczna	3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	0	
		28-dniowa kohorta		70	3 c	
		Wszyscy chorzy		103	2 c	

		Punkt końcowy	Badanie	N	Częstość wyst. (%) [95% CI]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	Wszystkie stopnie ciężkości		81	98,8
				291	593,8
		Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta	33	15 a
			28-dniowa kohorta	70	31,4 a
			Wszyscy chorzy	103	26,2 a
		1-2 stopnia ciężkości		81	24,7 a
				291	5,8
		1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	0
			28-dniowa kohorta	70	11
			Wszyscy chorzy	103	8
		3-4 stopnia ciężkości		81	74,1
				291	54,0
	3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	15	
		28-dniowa kohorta	70	20	
		Wszyscy chorzy	103	18	
	Limfopenia	Wszystkie stopnie ciężkości		81	54,3
		1-2 stopnia ciężkości		81	42,0 a
		3-4 stopnia ciężkości		81	12,3
	Trombocytopenia	Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta	33	3 a
			28-dniowa kohorta	70	11,4 a
			Wszyscy chorzy	103	8,7 a
		1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	3
			28-dniowa kohorta	70	9
			Wszyscy chorzy	103	7
		3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	0
			28-dniowa kohorta	70	3 b
			Wszyscy chorzy	103	2 b
	Niedokrwistość	Wszystkie stopnie ciężkości		291	28,2
		Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta	33	15
			28-dniowa kohorta	70	45,7 a
Wszyscy chorzy			103	35,9 a	
1-2 stopnia ciężkości		291	26,1		
1-2 stopnia ciężkości		21-dniowa kohorta	33	15	
		28-dniowa kohorta	70	44	
		Wszyscy chorzy	103	35	
3-4 stopnia ciężkości		291	2,0		
3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	0		
	28-dniowa kohorta	70	1 ^b		
	Wszyscy chorzy	103	1 ^b		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Wszystkie stopnie ciężkości		81	16,0
				291	12,4
		Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta	33	21,2 ^a
			28-dniowa kohorta	70	8,6 ^a
			Wszyscy chorzy	103	12,6 ^a
		1-2 stopnia ciężkości		81	16,0 ^a
				291	12,4
		1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta	33	18
			28-dniowa kohorta	70	7
Wszyscy chorzy			103	11	

		Punkt końcowy	Badanie	N	Częstość wyst. (%) [95% CI]	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	3-4 stopnia ciężkości			81	0
					291	0
		3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	3
			28-dniowa kohorta		70	1 ^b
	Wszyscy chorzy			103	2	
	Zawroty głowy	Wszystkie stopnie ciężkości			291	4,8 ^a
		Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta		33	12 ^a
			28-dniowa kohorta		70	11 ^a
			Wszyscy chorzy		103	12 ^a
		1-2 stopnia ciężkości			291	4,8
		1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	12
			28-dniowa kohorta		70	11
			Wszyscy chorzy		103	12
		3-4 stopnia ciężkości			291	0 ^b
		3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	0
			28-dniowa kohorta		70	0
			Wszyscy chorzy		103	0
	Zaburzenia smaku	Wszystkie stopnie ciężkości			81	33,3
					291	13,7
		Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta		33	9 ^a
			28-dniowa kohorta		70	8 ^a
			Wszyscy chorzy		103	9 ^a
		1-2 stopnia ciężkości			81	33,3 ^a
					291	13,7
		1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	9
			28-dniowa kohorta		70	8
			Wszyscy chorzy		103	9
		3-4 stopnia ciężkości			81	0
					291	0
	3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	0	
		28-dniowa kohorta		70	0	
		Wszyscy chorzy		103	0	
Neuropatia obwodowa	Wszystkie stopnie ciężkości			81	23,5	
				291	32,6	
	Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta		33	27,3 ^a	
		28-dniowa kohorta		70	32,9 ^a	
		Wszyscy chorzy		103	31,1 ^a	
	1-2 stopnia ciężkości			81	19,6 ^a	
				291	25,8	
	1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	24	
		28-dniowa kohorta		70	27	
		Wszyscy chorzy		103	26	
	3-4 stopnia ciężkości			81	3,7	
				291	6,9 ^b	
3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	3 ^b		
	28-dniowa kohorta		70	6 ^b		
	Wszyscy chorzy		103	5 ^b		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Wszystkie stopnie ciężkości			81	17,3
					291	8,6
		1-2 stopnia ciężkości			81	17,3 ^a
					291	8,6 ^a
3-4 stopnia ciężkości			81	0		

Punkt końcowy			Badanie	N	Częstość wyst. (%) [95% CI]	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	3-4 stopnia ciężkości		291	0	
		Wszystkie stopnie ciężkości		33	12,7	
	Ból mięśni	1-2 stopnia ciężkości		70	12,0	
		3-4 stopnia ciężkości		103	0,7 ^b	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie śluzówki nosa i gardła	Wszystkie stopnie ciężkości		81	25,9	
		1-2 stopnia ciężkości			25,9 ^a	
		3-4 stopnia ciężkości			0	
	Ból gardła	Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta		33	6 ^a
			28-dniowa kohorta		70	7,1 ^a
			Wszyscy chorzy		103	6,8 ^a
		1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	6
			28-dniowa kohorta		70	6
			Wszyscy chorzy		103	6
		3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	0
			28-dniowa kohorta		70	1 ^b
			Wszyscy chorzy		103	1 ^b
	Kaszel	Wszystkie stopnie ciężkości	21-dniowa kohorta		81	16,0
			28-dniowa kohorta		33	9 ^a
			Wszyscy chorzy		70	10 ^a
		1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		103	10 ^a
			28-dniowa kohorta		81	14,8 ^a
			Wszyscy chorzy		33	9
			21-dniowa kohorta		70	10
			28-dniowa kohorta		103	10
Wszyscy chorzy				103	10	
3-4 stopnia ciężkości		21-dniowa kohorta		81	1,2	
		28-dniowa kohorta		33	0	
		Wszyscy chorzy		70	0	
3-4 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		103	0		
	28-dniowa kohorta		33	0		
	Wszyscy chorzy		70	0		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Utrata włosów	1-2 stopnia ciężkości		81	58,0	
		1-2 stopnia ciężkości		291	60,1	
	1-2 stopnia ciężkości	21-dniowa kohorta		33	42	
		28-dniowa kohorta		70	40	
		Wszyscy chorzy		103	41	

neutropenicznego (5. stopień ciężkości); ^b brak zdarzeń stopnia 4; ^c u jednej chorej wystąpił zgon w wyniku sepsy

Poważne zdarzenia niepożądane stwierdzono u 16% chorych (), częstość występowania większości ciężkich zdarzeń niepożądanych była mała (za wyjątkiem ciężkiej neutropenii:) oraz leukopenii:). Zgony obserwowano w przypadku ok. 1% badanych.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane to: neutropenia , leukopenia , utrata włosów , zmęczenie () nudności oraz neuropatia obwodowa .

Dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Halaven (erybulina)

Według ChPL u 827 pacjentów z rakiem piersi, którzy otrzymali zalecaną dawkę erybuliny w badaniu klinicznym II i III fazy, bardzo często ($\geq 1/10$) występowały następujące zdarzenia niepożądane: neutropenia (54,5%), leukopenia (22,1%), niedokrwistość (20,3%), zmniejszony apetyt, neuropatia obwodowa (32,0%), ból głowy, nudności (35,1%), zaparcia, biegunka, wymioty, utrata włosów, ból stawów i mięśni, zmęczenie/astenia (52,8%), gorączka.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL:

Hematologia:

- mielosupresja jest zależna od dawki i początkowo przejawia się jako neutropenia;
- u wszystkich pacjentów, przed podaniem każdej dawki erybuliny, należy kontrolować morfologię krwi. Leczenie erybuliną można rozpocząć jedynie u pacjentów z bezwzględnie liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ oraz liczbą płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$;
- gorączka neutropeniczna wystąpiła u $<5\%$ pacjentów z rakiem piersi, leczonych erybuliną. Pacjenci, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna, ciężka neutropenia lub trombocytopenia powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. (dawkowanie);
- u pacjentów z aktywnością ALAT i AspAT $>3 \times$ GGN częściej występowała neutropenia 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna. Chociaż dane są ograniczone, również u pacjentów ze stężeniem bilirubiny $> 1,5 \times$ GGN częściej występowała neutropenia 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna;
- ciężką neutropenię można opanować stosując G-CSF lub lek równoważny, według uznania lekarza prowadzącego, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi.

Neuropatia obwodowa:

- Pacjentów należy ściśle kontrolować w kierunku wystąpienia objawów ruchowej i czuciowej neuropatii obwodowej. Wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej wymaga wstrzymania podawania lub zmniejszenia dawki
- W badaniach klinicznych pacjenci, u których w chwili rozpoczęcia badania występowała neuropatia większa niż 2. stopnia, byli wykluczeni. Natomiast u pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badania występowała neuropatia 1. i 2. stopnia, nie występowały częściej dodatkowe objawy lub nasilenie istniejących objawów w porównaniu do pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badania nie występowała neuropatia.

Wydłużenie odstępu QT:

- W niekontrolowanym, otwartym badaniu EKG u 26 pacjentów obserwowano wydłużenie odstępu QT, niezależne od stężenia erybuliny, w 8. dniu, bez obserwacji wydłużenia odstępu QT w 1. dniu. W razie rozpoczęcia leczenia zaleca się kontrolę EKG u pacjentów z wrodzoną niewydolnością serca, bradyarytmiami, przyjmujących leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, w tym, leki przeciwartymiczne klasy Ia i III oraz u pacjentów z zaburzeniami elektrolitów. Przed rozpoczęciem podawania produktu Halaven należy skorygować niskie stężenie potasu (hipokaliemia) i magnezu (hipomagnezemia) i okresowo monitorować wartości tych elektrolitów w trakcie leczenia. Należy unikać stosowania erybuliny u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.

Stosowanie w połączeniu z leczeniem anty-HER2:

- Brak doświadczenia w badaniach klinicznych w stosowaniu erybuliny w połączeniu z leczeniem anty-HER2.

Substancje pomocnicze:

- Ten produkt leczniczy zawiera niewielkie ilości etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na dawkę.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf

FDA 2010, FDA 2011

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

- neutropenia: zaleca się monitorowanie morfologii krwi oraz dostosowanie dawki ERB;
- neuropatia obwodowa: zaleca się dostosowanie dawki, rozważenie możliwości opóźnienia dawki;

- wydłużenie odstępu QT i nieprawidłowości dotyczące elektrolitów: nie powinno się stosować produktu Halaven u chorych z wrodzonym zespołem wydłużonego QT, a w przypadku chorych z zastoinową niewydolnością serca lub bradyarytmią występuje konieczność monitorowania długości odstępu QT;
- podanie leku w czasie ciąży: możliwość uszkodzenia płodu.

Zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi podczas leczenia preparatem Halaven były: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, wypadanie włosów, zmęczenie, nudności, astenia, neuropatia obwodowa i zaparcia.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201532lbl.pdf

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM278358.pdf>

EPAR 2011

Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Halaven (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to: neutropenia (niska liczba neutrofilów, rodzaju krwinek białych zwalczających zakażenie), leukopenia (niska liczba krwinek białych), niedokrwistość (niska liczba krwinek czerwonych), zmniejszony apetyt, neuropatia obwodowa (uszkodzenie nerwów kończyn powodujące drętwienie, odczucia mrowienia i kłucia), ból głowy, nudności, zaparcia, biegunka, wymioty, utrata włosów, ból mięśni i stawów, zmęczenie i gorączka.

Preparatu Halaven nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na erybulinę lub którykolwiek składnik preparatu. Preparatu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002084/WC500105114.pdf

EudraVigilance 2013

Przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych raportowanych podczas terapii erybuliną u 445 chorych (stan na 12.07.2013). Do najczęstszych należały: zaburzenia krwi i układu chłonnego (42,02% chorych), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (30,79%) zaburzenia żołądkowo-jelitowe (15,96%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (15,28%).

<http://www.adrreports.eu/dashboards/20130712/product/HALAVEN.pdf>

Komunikat Eisai 29.02.2012

W liście do lekarzy podmiot odpowiedzialny zwraca uwagę, na ryzyko błędów w dawkowaniu preparatu Halaven (erybulina) ze względu na fakt, iż w ChPL (UE) rekomendowana dawka podana jest w odniesieniu do substancji czynnej, tj. erybuliny (1,23 mg/m²), natomiast w badaniu EMBRACE i w niektórych regionach świata (np. USA, Szwajcaria), rekomendowana dawka podawana jest w odniesieniu do mezylanu erybuliny.

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con146474.pdf>

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono: jedno wielośrodkowe, niezasłepione RCT [redacted] średniej jakości (3 pkt. w skali Jadad), porównujące bezpośrednio efektywność kliniczną erybuliny z leczeniem z wyboru lekarza (TPC) po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi, w tym antracyklin i taksanów oraz [redacted] prospektywne badania otwarte, typu *pretest/posttest*, bez grupy kontrolnej, fazy II: [redacted]. W ramach analizy bezpieczeństwa autorzy AK wnioskodawcy bazowali na wynikach przedstawionych w publikacjach dotyczących badania [redacted], nierandomizowanych badań II fazy oraz danych z ChPL i komunikatów FDA.

Grupę kontrolną rejestracyjnego badania [redacted] stanowili chorzy otrzymujący leczenie z wyboru lekarza, na które składały się różne rodzaje terapii wykorzystującej różne leki co utrudnia wnioskowanie na temat efektywności erybuliny w stosunku do konkretnych schematów leczenia stosowanych w polskiej praktyce klinicznej (brak jest jednoznacznie wskazanych przez wytyczne postępowania klinicznego schematów postępowania na tym etapie leczenia). Wyniki pochodzące z badań bez randomizacji mają ograniczoną wiarygodność, a także populacja w nich uczestnicząca nie jest w pełni zgodna z programem lekowym.

Skuteczność kliniczna

W badaniu [redacted] u pacjentek z grupy przyjmującej erybulinę w porównaniu do grupy przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC) zaobserwowano:

- statystycznie istotne wydłużenie mediany całkowitego czasu przeżycia (mies.) w analizie wstępnej: OS_{95%CI}= 13,1 [11,8; 14,3] dla ERB i 10,6 [9,3; 12,5] dla TPC, HR_{95%CI}=0,81 [0,66; 0,99], p=0,041;
- statystycznie istotne wydłużenie mediany całkowitego czasu przeżycia (mediana, mies.) w analizie drugiej: OS_{95%CI}= 13,2 [12,1; 14,4] dla ERB i 10,5 [9,2; 12,0] dla TPC, HR =0,81 [0,67; 0,96], p=0,014;

- znamienne statystycznie wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (mies.) w populacji ITT w ocenie lokalnej w grupie ERB: PFS_{95%CI}= 3,7 [3,6; 3,7] dla ERB i 2,2 [2,0; 2,6] dla TPC, HR=0,76 [0,64; 0,90], p=0,002, natomiast w ocenie niezależnej wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej;

- porównywalną częstość uzyskania statusu choroby stabilnej w obu grupach pacjentów;
- statystycznie istotne mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej: RR=0,83 [0,70; 0,99]; wynik nie osiągnął istotności statystycznej w ocenie lekarza prowadzącego: RR=0,83 [0,69; 1,01] (oba wyniki są na granicy istotności statystycznej);

- krótszy czas trwania odpowiedzi mediana (mies.) DoR=4,2 [3,8; 5,0] dla ERB i DoR=6,7 [6,7; 7,0] dla TPC.

Na podstawie badań nierandomizowanych bez grupy kontrolnej ([redacted]) zaobserwowano zbliżone mediany przeżycia całkowitego (9,0 mies – 11,1 mies.) w ocenie niezależnej w poszczególnych badaniach u pacjentów leczonych erybuliną. Z kolei czas przeżycia wolnego od progresji był dłuższy w ocenie niezależnej w badaniu [redacted] (mediana PFS= 3,7 mies.) w porównaniu do pozostałych badań (mediana PFS= 2,6 mies.). W żadnym z badań nie stwierdzono przypadków uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej bądź odsetek przypadków takiej odpowiedzi był znikomy w ocenie badaczy. Zgodnie z wynikami [redacted] częstość uzyskiwania częściowej odpowiedzi na leczenie wynosiła [redacted], natomiast częstość występowania choroby stabilnej wynosiła [redacted], a częstość uzyskiwania choroby stabilnej utrzymującej się przez pół roku wynosiła [redacted]. [redacted] z badań nierandomizowanych wskazywała na [redacted] częstość występowania progresji choroby

podczas terapii ERB. U niewielkiego odsetka pacjentów () niemożliwa była ocena odpowiedzi na leczenie podczas terapii ERB. Częstość uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosiła () a uzyskania odpowiedzi klinicznie istotnej – (). Zanotowano, że () pacjentów uzyskało kontrolę choroby (), natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi wahała się od 3,9 do 5,6 mies. w analizowanych badaniach.

Nie stwierdzono ani pogorszenia ani poprawy objawów choroby u pacjentek z odpowiedzią na leczenie, z kolei u chorych z progresją przed końcem 2 cyklu leczenia zanotowano pogorszenie objawów choroby.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dotyczących skuteczności praktycznej erybuliny w leczeniu raka piersi zaawansowanego i z przerzutami.

Bezpieczeństwo

Oceny bezpieczeństwa erybuliny (ERB) w porównaniu do terapii lekami przydzielonymi przez lekarza (TPC) dokonano w oparciu o niezaślepienie RCT () w grupie chorych zrandomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ERB lub TPC (populacja *mITT*) oraz na podstawie () wielośrodkowych prospektywnych badań klinicznych fazy II bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia: ().

Według badania () odsetek zdarzeń niepożądanych, w tym związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do zgonów był () w grupie eksperymentalnej ERB i referencyjnej TPC. Podobnie odsetek zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzący do zakończenia leczenia oraz poważnych AE był () w obu grupach ERB vs TPC (13% vs 15%). Z kolei odnotowano () odsetek pacjentów z poważnymi AEs związanymi z zastosowanym leczeniem w grupie erybuliny w porównaniu z grupą referencyjną: 12% vs 7%, (). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była bardzo wysoka w obu grupach (99% ERB i 93% TPC) i () w grupie poddanej leczeniu ERB: ().

W badaniu () u pacjentek z grupy przyjmującej erybulinę w porównaniu do grupy przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC) zaobserwowano ()

Według autorów tego badania zdarzeniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia występującymi częściej w grupie przyjmującej erybulinę były: ()

Na podstawie badań nierandomizowanych poważne zdarzenia niepożądane stwierdzono u 16% chorych (), częstość występowania większości ciężkich zdarzeń niepożądanych była (). Zgony obserwowano w przypadku ok. 1% badanych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane to: ()

Według ChPL bardzo często ($\geq 1/10$) występują następujące działania niepożądane: neutropenia (54,5%), leukopenia (22,1%) niedokrwistość (20,3%), zmniejszony apetyt, neuropatia obwodowa (32,0%), ból głowy, nudności (35,1%), zaparcia, biegunka, wymioty, utrata włosów, ból stawów i mięśni, zmęczenie/astenia (52,8%), gorączka. FDA (2010, 2011) precyzuje sposób postępowania w przypadku wystąpienia neutropenii, neuropatii obwodowej, wydłużenia odstępu QT i nieprawidłowości dotyczących elektrolitów, podania leku w czasie ciąży, oraz wymienia działania niepożądane obserwowane podczas leczenia preparatem Halaven: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, wypadanie włosów, zmęczenie, nudności, astenia, neuropatia obwodowa i zaparcia. Według EPAR 2011 najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem Halavenu to: neutropenia, leukopenia, zmniejszony apetyt, neuropatia obwodowa, ból głowy, nudności, zaparcia, biegunka, wymioty, utrata włosów, ból mięśni i stawów, zmęczenie i gorączka. EudraVigilance 2013 wymienia najczęstsze AE, do których należą: zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Eisai 29.02.2012 wydał komunikat zwracający uwagę lekarzy na wysokie ryzyko błędów w dawkowaniu preparatu Halaven (erybulina).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

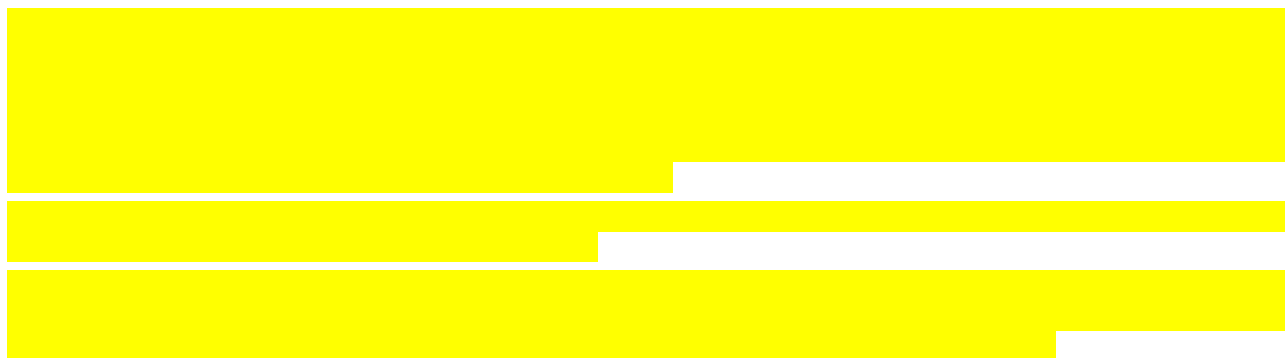


Tabela 22. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski**
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski**

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Zadeklarowanym przez wnioskodawcę celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Halaven (erybulina) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi, z progresją choroby po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii (wcześniejsze leczenie powinno obejmować substancje z grupy antracyklin, taksanów [redacted] [redacted] chyba że wystąpiły przeciwwskazania do ich stosowania) w porównaniu [redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono główne założenia analizy wnioskodawcy.

Tabela 23. Zestawienie założeń przyjętych przez autorów AE wnioskodawcy

Populacja	<p>Chorzy z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii z użyciem antracyklin, taksanów [redacted], lub z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin, taksanów [redacted].</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [redacted]
Interwencja	<p>Erybulina w dawce 1,23 mg/m² pc., we wlewie dożylnym w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu (zgodnie z ChPL). [redacted]</p> <p>[redacted]</p>

Komparator	
Miara efektów zdrowotnych	QALY, LYG
Użyteczność stanów zdrowia	
Technika analityczna	Przeprowadzono analizę kosztów konsekwencji, analizę kosztów-użyteczności oraz dodatkowo analizę kosztów-efektywności.
Perspektywa	Płatnika publicznego oraz wspólna (NFZ + pacjent)
Horyzont czasowy	Dożywotni
Dyskontowanie	5% - dla kosztów 3,5% - dla efektów zdrowotnych
Uwzględnione kategorie kosztów	
Instrument podziału ryzyka	

Model	[Redacted]
Analiza wrażliwości	[Redacted]

W tabeli poniżej zebrano kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.

Tabela 24. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	
[Redacted]	1	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

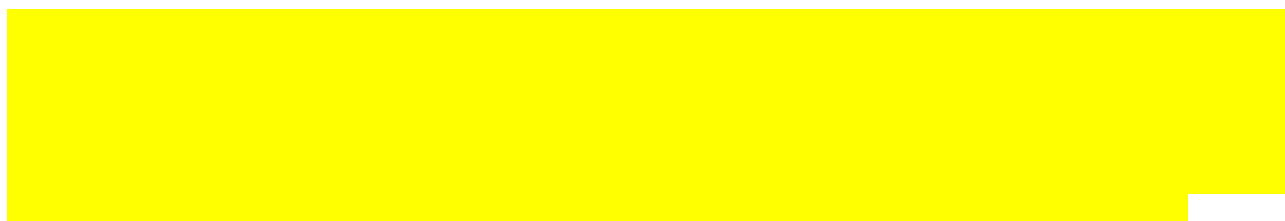
Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały	TAK	

wykazane w analizie klinicznej?		
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK?	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Nie stwierdzono błędów wpływających istotnie na wynik ostateczny analizy.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy



[Redacted text block]

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]	

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości **ICUR** oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym **105 801 PLN**, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Halaven (erybulina) wynosi:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

³ Przy zaokrągleniu wyniki są takie same dla perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

⁴ Przy małych różnicach w wartościach [redacted] gdyż nie jest to metoda zero-jedynkowa.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

modelu.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Halaven (erybulina) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi, z progresją choroby po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii (wcześniejsze leczenie powinno obejmować substancje z grupy antracyklin, taksanów [redacted], chyba że wystąpiły przeciwwskazania do ich stosowania) w porównaniu do [redacted].

Przeprowadzona została analiza kosztów-użyteczności (priorytetowa) oraz dodatkowo kosztów-efektywności w dożywnym horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Halaven (erybulina) w ramach programu lekowego: „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”.

Tabela 30. Założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy

<p>Populacja</p>	<p>Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, z progresją po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin, taksanów [redacted] chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania.</p> <p>W tabeli 31. przedstawiono parametry wykorzystane przez autorów analizy wnioskodawcy do oszacowanie wielkości populacji docelowej. W wariacie podstawowym oraz minimalnym analizy oparto się o dane [redacted], w wariacie maksymalnym, tam gdzie było to możliwe, wykorzystano [redacted]</p>
<p>Perspektywa</p>	<p>Płatnika publicznego (NFZ)</p> <p>Przyjęto założenie, że pacjent leczony w ramach programu lekowego nie ponosi żadnych kosztów.</p>
<p>Horyzont czasowy</p>	<p>3-letni (lata 2014-2016)</p>
<p>Scenariusze analizy</p>	<p>Scenariusz istniejący zakłada brak finansowania erybuliny ze środków publicznych – żaden z pacjentów nie otrzymuje leczenia erybuliną, stosowane są natomiast inne dostępne i refundowane schematy chemioterapii trzeciej i dalszych linii leczenia (winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, doksorubicyna klasyczna i liposomalna).</p> <p>Scenariusz nowy – preparat Halaven jest refundowany z budżetu NFZ w ramach proponowanego programu lekowego i zastępuje częściowo dotychczas stosowane w populacji docelowej schematy chemioterapii.</p>
<p>Komparatory / Założenia odnośnie rynku leków</p>	<p>Jako potencjalne komparatory dla erybuliny przyjęto winorelbinę, gemcytabinę, docetaksel, paklitaksel, doksorubicynę klasyczną i liposomalną.</p> <p>Strukturę stosowania poszczególnych schematów leczenia przyjęto [redacted]</p> <p>W scenariuszu nowym (w związku z refundacją erybuliny) nastąpią zmiany w rynku leków, spowodowane częściowym przejęciem rynku przez preparat Halaven. Stopień przejęcia rynku określono na podstawie [redacted]</p> <p>Szczegóły przedstawia tabela 32.</p>
<p>Założenia odnośnie erybuliny</p>	<p>Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Halaven: zalecana dawka erybuliny wynosi 1,23 mg/m² powierzchni ciała, podawana dożylnie w ciągu 2 do 5 minut w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Średni czas terapii erybuliną ustalono na [redacted]. Względna intensywność dawki przyjęto na poziomie [redacted]</p>
<p>Założenia odnośnie komparatorów</p>	<p>Średni czas terapii innej niż erybulina oszacowano na [redacted]. Względna intensywność dawki przyjęto [redacted]</p>

Uwzględnione kategorie kosztów	Uwzględniono następujące kategorie kosztów medycznych bezpośrednich [redacted] Szczegóły odnośnie przyjętych wartości kosztów dla poszczególnych schematów leczenia znajdują się w tabeli 33.
Kategoria odpłatności oraz założenia odnośnie grupy limitowej	Lek dostępny w ramach programu lekowego – wydawany pacjentowi bezpłatnie. Zakłada się utworzenie nowej grupy limitowej, w której lek Halaven będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania.
[redacted]	[redacted]
Analiza wrażliwości	Autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili analizę wrażliwości, w której przyjęto założenie, [redacted] (pozostałe parametry modelu przyjęto jak w analizie podstawowej). Dodatkowo przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, w których zmodyfikowano założenia odnośnie wielkości populacji docelowej oraz przejmowania rynku przez erybulinę w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Halaven ([redacted])

Tabela 31. Parametry wykorzystane podczas szacowanie wielkości populacji docelowej

Parametr	Wartość	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 32. Udziały poszczególnych schematów chemioterapii w rynku przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy w wariantcie podstawowym analizie

Schemat	Udział	
	Założenia wnioskodawcy	Dane NFZ*
Scenariusz istniejący		
[redacted]	[redacted]	4%
[redacted]	[redacted]	5,5%
[redacted]	[redacted]	2,2%
[redacted]	[redacted]	23,4%
[redacted]	[redacted]	12,8%
[redacted]	[redacted]	49,3%
[redacted]	[redacted]	2,8%
Scenariusz nowy		
[redacted]	[redacted]	nd
[redacted]	[redacted]	nd
[redacted]	[redacted]	nd
[redacted]	[redacted]	nd
[redacted]	[redacted]	nd
[redacted]	[redacted]	nd
[redacted]	[redacted]	nd
[redacted]	[redacted]	nd

* Dane NFZ nie zawierają podziału na poszczególne linie leczenia, więc odsetki udziałów w rynku poszczególnych schematów terapii odpowiadają całej populacji chorych na raka piersi (w przeciwieństwie do założeń wnioskodawcy, które odpowiadają pacjentom z populacji docelowej – co najmniej III linia leczenia), [redacted]. Powyższe wyliczenia przedstawiają wartość średnią względnego odsetka z okresu 2010 r. - I kwartał 2013 r., na podstawie danych odnośnie leczenia szpitalnego w rozpoznaniu (głównym lub współistniejącym) rak sutka (ICD-10 C50 wraz z podpunktami).

Tabela 33. Wartości kosztów na jednego pacjenta przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Największym ograniczeniem analizy jest [redacted]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Ceny, limity finansowania oraz poziomy odpłatności poszczególnych leków nie uległy zmianie. Nastąpiły jedynie zmiany polegające na dodaniu nowego leku (np. Neocitec, Doxorubicinum Accord) lub usunięciu leku z obwieszczenia (np. Taxegis, Xorucin czy Gemcitabine Polpharma) – stan na lipiec 2013 w porównaniu ze styczniem 2013 r. Zmiany te nie powinny mieć wpływu na wyniki końcowe analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AE jako główny komparator autorzy analizy wnioskodawcy przyjęli [redacted], natomiast w analizie podstawowej BIA [redacted]. Autorzy BIA wnioskodawcy [redacted]. Przyjęcie powyższych założeń wydaje się w pełni uzasadnione.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak szczegółowych danych NFZ odnośnie konkretnej linii leczenia uniemożliwia jednoznaczną weryfikację założeń przyjętych przez autorów BIA wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Halaven, gdzie będzie on stanowił podstawę limitu finansowania.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK / ?	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono błędów.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej, wariant podstawowy

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	

* - wskazanie rejestracyjne preparatu Halaven jest szersze od wskazania wnioskowanego – nie zawiera zawężenia do

Autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli założenie, że pacjenci leczeni w ramach programu lekowego nie ponoszą żadnych dodatkowych kosztów, stąd wyniki analizy odnoszą się jedynie do perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	2014 r.	2015 r.	2016 r.
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			

Kategoria kosztów	2014 r.	2015 r.	2016 r.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	2014 r.	2015 r.	2016 r.
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	2014 r.	2015 r.	2016 r.
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – wariant minimalny

Kategoria kosztów	2014 r.	2015 r.	2016 r.
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – wariant maksymalny

Kategoria kosztów		2014 r.	2015 r.	2016 r.
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości – [redacted]

[redacted]. Wszystkie pozostałe założenia są takie same jak w analizie podstawowej.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – analiza wrażliwości – [redacted]

Kategoria kosztów		2014 r.	2015 r.	2016 r.
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Halaven (erybulina) w ramach programu lekowego: „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”.

Docelową populację stanowią pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, z progresją po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin, taksanów [redacted], chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania do stosowania tych substancji.

Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy NFZ (z powodu przyjęcia założenia, że pacjenci leczeni w ramach programu lekowego nie będą ponosili żadnych dodatkowych kosztów), w 3 letnim horyzoncie czasowym (lata 2014-2016). Rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący – brak finansowania erybuliny ze środków publicznych oraz nowy – wydanie pozytywnej decyzji o refundacji. Jako potencjalne komparatory dla erybuliny przyjęto winorelbinę, gemcytabinę, docetaksel, paklitaksel, dokсорubicynę klasyczną i liposomalną. Strukturę stosowania poszczególnych schematów leczenia przyjęto [redacted]

W analizie podstawowej przyjęto założenie, że

Uwzględniono następujące kategorie kosztów medycznych bezpośrednich:

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym przyjęto, że erybulina wydawana będzie pacjentowi bezpłatnie – w ramach programu lekowego, założono utworzenie nowej grupy limitowej, w której lek Halaven będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania.

Autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili analizę wrażliwości, w której przyjęto założenie, że

Dodatkowo przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, w których zmodyfikowano założenia odnośnie wielkości populacji docelowej oraz przejmowania rynku przez erybulinę w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Halaven (

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Halaven w ramach proponowanego programu lekowego.

Tabela 42. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 3 lat)

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 3 lat)
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania erybuliny w leczeniu miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 4 lat (2010-2013), opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polska Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polska Unia Onkologii (PUO) – 2011	Nowotwory złośliwe	Jassem J, Krzakowski M., red. Rak piersi. W: Krzakowski M et al., red. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Viamedica. Gdańsk 2011	W polskich zaleceniach nie wymieniono erybuliny ani nie wskazano schematów stosowanych powyżej II linii leczenia.
Europa, European Society for Medical Oncology (ESMO) – Cardoso 2012	Rak piersi miejscowo nawracający lub przerzutami.	Na podstawie badań klinicznych.	Zalecenia: ESMO wymienia erybulinę wśród nowych cytostatyków obok iksabeplionu, cyklofosfamid/metotreksat/fluorouracyl (CMF), połączeniach pochodnych platyny, kapecytabiny, winorelbiny, kapecytabiny+winorelbiny, winorelbiny+gemcytabiny, cyklofosfamidu doustnie z lub bez metotreksatu. Uzasadnienie: Dla większości pacjentów poddawanych monoterapii lub terapii sekwencyjnej wyniki całkowitego przeżycia są równoważne z wynikami otrzymanymi dla pacjentów poddawanych terapii kombinowanej. Wybór między tymi opcjami leczenia powinien opierać się na: - potrzebie szybkiej i znaczącej odpowiedzi - jakości życia Zaleca się aby pacjenci bez bezpośredniego zagrożenia życia lub bez ciężkich objawów byli poddawani monoterapii. Nie ma standardowego postępowania dla pacjentów z rakiem piersi z przerzutami wymagających drugiej i trzeciej linii leczenia. http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii11.full.pdf+html
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka	Erybulina w leczeniu raka piersi zaawansowanego lub z przerzutami	Na podstawie badania EMBRACE	Zalecenia: NICE nie rekomenduje stosowania erybuliny, zgodnie ze wskazaniami, w leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii dla zaawansowanej choroby. Osoby obecnie przyjmujące erybulinę zgodnie ze wskazaniami, powinny mieć możliwość kontynuowania terapii dopóki pacjenci i ich klinicyści nie uznają, iż jest stosowne przerwać terapię. Według badania EMBRACE stosowanie erybuliny jest związane z dłuższym całkowitym przeżyciem pacjentów względem grupy przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (ang. treatment of physician's

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Brytania, 2012r			<p>choice – TPC). Natomiast przedstawioną przez producenta analizę w podziale na subpopulacje porównujące erybulinę z poszczególnymi lekami należy traktować z dużą ostrożnością, jako że została przeprowadzona <i>post hoc</i>, grupy pacjentów są mało liczne, a otrzymane przedziały ufności szerokie. Erybulina ma mniej korzystny profil bezpieczeństwa niż TPC. Jest gorzej tolerowana niż kapecytabina i winorelbina, wiąże się w występowaniem neuropatii obwodowej i utratą włosów. W grupie przyjmującej erybulinę odnotowano większy odsetek pacjentów z gorączką neutopeniczną niż w grupie TPC (18% vs 8%). Komisja odnotowała, iż analiza podstawowa i uaktualniona wykazała statystycznie znamienne wzrost przeżycia całkowitego o odpowiednio 2,5 i 2,7 wobec TPC.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Według rekomendacji wskazane jest przeprowadzenie dodatkowego badania dotyczącego jakości życia pacjentów, porównującego erybulinę z winorelbina i kapecytabiną. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13710/58769/58769.pdf</p>
East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB), Wielka Brytania, 2012r.	Eribulin, Halaven		<p><u>Zalecenia:</u> ELMMB oznaczył erybulinę jako BLACK Traffic Light (lek, który został poddany analizie i uważa się, że jest mniej odpowiedni do stosowania, a zatem nie jest zalecany).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Erybulina nie jest rekomendowana przez NICE w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/jmf-index/?EntryId15=53107</p>
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Niemcy, 2012	Eribulin, ocena korzyści.	Na podstawie randomizowanego badania klinicznego EMBRACE	<p><u>Zalecenia:</u> Według IQWiG nie udowodniono wartości dodanej stosowania erybuliny u pacjentów z rakiem piersi. Obecnie dostępne dowody naukowe sugerują, że stosowanie erybuliny może przedłużać czas przeżycia u pacjentów, u których niemożliwe jest dalsze stosowanie taksanów lub antracyklin. Niemniej jednak nie jest jasne, jak długi jest to okres. Nie zaobserwowano wydłużenia czasu przeżycia u pacjentów, którzy w dalszym ciągu mogą być leczeni taksanami lub antracyklinami. Równocześnie, ze względu na brak wystarczających danych, nie można wykluczyć, że erybulina może powodować więcej działań niepożądanych. Z tego względu eksperci IQWiG uważają, że nie udowodniono dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania erybuliny.</p> <p>W badaniu rejestracyjnym erybulinę porównywano nie tylko z lekami uznanymi przez G-BA za komparatory. M.in. 18% pacjentów przyjmowało monoterapię gencytabiną, która nie jest w Niemczech zarejestrowana w ocenianym wskazaniu. Ogółem jedynie 69% pacjentów z grupy porównywanej z grupą przyjmującą erybulinę, otrzymywało leki uznane przez G-BA za komparatory. Mimo tego w aplikacji złożonej przez producenta przedstawiono wyniki dla całej populacji łącznie, co IQWiG uważa za nieakceptowalne.</p> <p>W badaniu analizowano całkowite przeżycie i zdarzenia niepożądane, nie analizowano jednak jakości życia, stąd nie można wysnuć jakichkolwiek wniosków na temat tego ostatniego punktu końcowego.</p> <p>Dla punktu końcowego całkowite przeżycie dostępne były wyniki dla subpopulacji leczonych właściwymi komparatorami. U pacjentów leczonych erybuliną, którzy mogliby w dalszym ciągu przyjmować taksany lub antracykliny nie zaobserwowano dłuższego czasu przeżycia w porównaniu do pacjentów przyjmujących taksany lub antracykliny. Terapia erybuliną dla tej subpopulacji pacjentów nie niesie dodatkowych korzyści.</p> <p>Natomiast u pacjentów z przeciwwskazaniami do dalszego leczenia taksanami lub antracykliną wykazano korzystny wpływ erybuliny na przeżycie pacjentów, przynajmniej w momencie pierwszego follow-up. Przy drugim follow-up różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Nie można zatem dokładnie oszacować dodatkowego czasu przeżycia pacjentów z grupy przyjmującej erybulinę.</p> <p>Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych dostępne były jedynie dla całej populacji pacjentów, nie dostarczono odrębnych danych dla porównania tylko z jednym komparatorem uznanym za odpowiedni przez G-BA.</p> <p>Zarówno całkowity odsetek zdarzeń niepożądanych jak i ciężkich zdarzeń niepożądanych był znacząco wyższy w grupie przyjmującej</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			<p>erybulinę, niż w grupie przyjmującej komparator. Według IQWiG nie można wykluczyć, że w którejś z subpopulacji szkodliwość erybuliny będzie większa.</p> <p>Według IQWiG dostępne dane nie pozwalają wywnioskować, że stosowanie erybuliny niesie za sobą dodatkowe korzyści dla pacjenta. Dotyczy to także subpopulacji pacjentów, w której nie można dłużej stosować taksanów i antracyklin. Nie można bowiem wykluczyć, że ryzyko (ciężkie zdarzenia niepożądane) przeważa nad korzyściami (przeżyciem pacjentów). Ponadto nie można wykluczyć, że u pacjentów, u których taksany i antracykliny mogą być dalej stosowane, stosowanie erybuliny może przynieść więcej szkody niż pożytku.</p> <p>Pomimo negatywnej wstępnej oceny dokonanej przez IQWiG, według opinii German Federal Joint Committee (G-BA) stosowanie erybuliny niesie za sobą dodatkowe korzyści w porównaniu do komparatorów.</p> <p>http://www.thepharmaletter.com/file/112763/germanys-g-ba-backs-eisa https://www.iqwig.de/download/A11-26_Eribulin_Extract-of-dossier-assessment.pdf</p>
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Niemcy 2012	Diagnostyka i leczenie raka piersi		<p>AGO wymienia erybulinę jako jedną z opcji leczenia cytotoksycznego u chorych po wcześniejszym leczeniu taksanami oraz antracyklinami. Pozostałe terapie to: kapecytabina, winorelbina, (PEG)-liposomalna doksorubicyna, gemcytabina cisplatyna/karboplatyna, gemcytabina + kapecytabina, gemcytabina + winorelbina, iksabepilon + kapecytabina.</p> <p>http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/oktober2012/pdf/AGO_Version_2012_D.pdf</p>
Prescrire, Francja, 2011r.	Erybulina	Badanie EMBRACE, RCT, niezaślepienie.	<p>Zalecenia: Prescrire nie rekomenduje stosowania erybuliny u chorych na raka piersi z przerzutami po zastosowaniu antracyklin i taksanów. Rekomendację sygnowano jako „nic nowego”.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Choć wydaje się, że erybulina wydłuża całkowite przeżycie o około 3 miesiące (mediana OS wnosi 2,7 miesięcy) w porównaniu do standardowych terapii, to korzyść ta oparta jest tylko na jednym niezaślepionym badaniu. Działania niepożądane są częste i mogą obniżać jakość życia. Lepiej skupić wysiłki na leczeniu objawowym. Erybulina nie opóźniła progresji choroby. Nie ma standardowej terapii w danym wskazaniu. Profil działań niepożądanych jest podobny do profilu taksanów (neutropenia i neuropatia obwodowa występowały częściej), lecz inne działania niepożądane jak astenia, brak apetytu, ból obniżają jakość życia. W praktyce korzyści ze stosowania erybuliny są niepewne i obecnie nie przewyższają działań niepożądanych.</p> <p>http://www.prescrire.org/Fr/82DA33556C88A7274F3596C3A30F85FB/Download.aspx http://english.prescrire.org/en/94B21566CBF8AA5FCF9F330571F0EEF7/Download.aspx</p>
Health Products and Food Branch, Health Canada (HPFB, HC), Kanada, 2012r. Źródło finansowania: Eisai Limited	Halaven, Eribulin	Badania kliniczne RCT: III fazy i dwa badania II fazy oraz niekliniczne badania.	<p>Zalecenia: Health Canada rekomenduje stosowanie preparatu Halaven (erybulina) w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Wcześniejsza terapia powinna zawierać antracykliny i taksany, chyba, że pacjent nie kwalifikował się do ich otrzymywania. Stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny dla tej grupy pacjentów. Na podstawie przeglądu jakości, bezpieczeństwa i skuteczności Health Canada uważa, iż profil korzyść/ryzyko Halawenu jest korzystny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi (miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Wcześniejsza terapia powinna obejmować antracykliny i taksany).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Halaven w porównaniu do TPC wykazał wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 2,5 miesiąca. Wśród pacjentów leczonych Halavenem, jeden rok przeżyło 54% pacjentów natomiast wśród TPC 44%.</p> <p>Korzyść ze stosowania Halawenu w danym wskazaniu jest istotna. Znacząco poprawia przeżycie całkowite, a działania niepożądane nie są nie do opanowania. Profil korzyść/ryzyko w danym wskazaniu jest wysoce korzystny.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2012_halaven_141946-eng.pdf
USA – National Comprehensive Cancer Network, NCCN – 2012	Rak piersi	Na podstawie RCT	Zalecenia: NCCN rekomenduje monoterapię erybuliną w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Wcześniejsza terapia powinna zawierać antracykliny i taksany. Uzasadnienie: W rekomendacji powołano się na wyniki badania EMBRACE, wskazujące na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia u pacjentów. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), USA, 2012	Erybulina w leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.	Badania RCT i obserwacyjne.	Zalecenia: Erybulina nie jest rekomendowana w danym wskazaniu - w leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii dla zaawansowanej choroby. Osoby obecnie przyjmujące erybulinę zgodnie ze wskazaniami, powinny mieć możliwość kontynuowania terapii dopóki pacjenci i ich klinicyści nie uznają, iż jest stosowne przerwać terapię. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=36884

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2012r.	Erybulina	Zalecenia: NICE nie rekomenduje finansowania preparatu erybulina (Halaven) w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Osoby obecnie przyjmujące erybulinę zgodnie ze wskazaniami, powinny mieć możliwość kontynuowania terapii dopóki pacjenci i ich klinicyści nie uznają, iż jest stosowne przerwać terapię. Uzasadnienie: Według rekomendacji w analizie producenta nie doszacowano wartość współczynnika ICER m.in. ze względu na niedoszacowanie kosztów działań niepożądanych związanych ze stosowaniem erybuliny, wynikające z nieuwzględnienia pełnego profilu bezpieczeństwa leku, a także wątpliwości związane z jakością życia (brak takich danych w badaniu EMBRACE, były one zbierane w badaniu II fazy, w którym nie było ramienia z komparatorem). Według rekomendacji wskazane jest przeprowadzenie dodatkowego badania dotyczącego jakości życia pacjentów, porównujące erybulinę z winorelbina i kapecytabiną. Negatywna rekomendacja została wydana na podstawie zbyt wysokiego współczynnika koszt-efekt dla erybuliny w porównaniu z TPC (terapia z wyboru lekarza). Komisja uważa iż, najbardziej prawdopodobna estymacja ICER dla erybuliny vs. TPC, dla całej populacji EMBRACE, wynosi przynajmniej £68,600 dla uzyskania jednego QALY. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13710/58769/58769.pdf
Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja, 2011r.	Erybulina (Halaven)	Zalecenia: SMC nie rekomenduje finansowania preparatu erybulina (Halaven) w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/eribulin_Halaven_FINAL_September_2011_for_website.pdf
East Lancashire	Eribulin, Halaven	Zalecenia: East Lancashire Medicines Management Board nie rekomenduje finansowania erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Medicines Management Board (ELMMB), Wielka Brytania, 2012r.		<p>piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Oznaczone BLACK Traffic Light.</p> <p>Wskazania: Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii dla zaawansowanej choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak znamienych dowodów klinicznych lub dostępność innych odpowiedniejszych terapii.</p> <p>http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/black-traffic-light-drugs/?locale=en</p>
Haute Autorité de Santé (HAS), Francja, 2011r.	Halaven (eribulin)	<p><u>Zalecenia:</u> HAS rekomenduje finansowanie preparatu Halaven (erybulina) w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Wcześniejsza terapia powinna zawierać antracykliny i taksany, chyba, że pacjent nie kwalifikował się do ich otrzymania.</p> <p>Rekomendacja dotyczy stosowania Halavenu w lecznictwie szpitalnym przez specjalistów w dziedzinie onkologii lub hematologii. Pacjenci przyjmujący Halaven wymagają szczególnej obserwacji w trakcie leczenia.</p> <p>Zastosowanie erybuliny (Halaven) wiąże się z nieznaczną poprawą opieki nad pacjentami. Ze względu na brak badania porównującego erybulinę z chemioterapią opartą na kapecytabinie (monoterapia lub w skojarzeniu, np. z lapatynibem w przypadku raka piersi HER-2 dodatniego), miejsce erybuliny w strategii terapeutycznej pozostaje niejasne. W badaniu rejestracyjnym jedynie 18% pacjentów z grupy kontrolnej, tj. przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC), otrzymywało kapecytabinę. Ponadto w badaniu nie określano wpływu leczenia na jakość życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Problem raka piersi z przerzutami jest znaczący. Populacja chorych kwalifikujących się do terapii erybuliną w danym wskazaniu jest niewielka. Istnieje społeczne zapotrzebowanie na opcje terapeutyczne w danym wskazaniu. Złożony wniosek zawierał dwa badania fazy II oraz decydujące badanie randomizowane fazy III (EMBRACE). Wpływ terapii na jakość życia nie jest udokumentowany. Stosunek skuteczność/działania niepożądane jest umiarkowany. W rezultacie, nie należy oczekiwać aby Halaven wniósł korzyść do zdrowia publicznego. Rzeczywista korzyść z Halavenu jest istotna. Halaven wnosi niewielką poprawę w rzeczywistej korzyści w danym wskazaniu.</p> <p>http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/halaven_ct_10752.pdf</p>
Australian Government - Department of Health and Ageing, Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC), Australia, 2013r.	ERIBULIN MESILATE, Halaven	<p><u>Zalecenia:</u> PBAC nie rekomenduje finansowania erybuliny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> PBAC odrzuciło wniosek na podstawie nieakceptowanie niskiej i niepewnej opłacalności i ze względu na brak jasności odnośnie zastosowania produktu.</p> <p>http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-03/first-time-not-to-recommend</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące erybuliny w leczeniu raka piersi - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTOK/PUO 2011				nie odniesiono się do erybuliny; nie wskazano schematów powyżej II linii leczenia
	Europa	ESMO 2012		X		rekomendowana u pacjentów z brakiem ekspresji receptorów hormonalnych; brak standardów powyżej I linii leczenia
	Francja	Prescrire 2011			X	"nic nowego"; mimo przedłużenia OS, brak istotnych statystycznie różnic w PFS; ryzyko ADR przeważa nad korzyściami
	Niemcy	AGO 2012	X			Erubulina wymieniona jako jedna z opcji leczenia
		IQWiG 2012			X	brak wartości dodanej; za mało danych o ADR
		G-BA 2012	X			dodatkowe korzyści względem komparatorów
	UK	NICE 2012			X	mniej korzystny profil bezpieczeństwa niż TPC, możliwość kontynuowania terapii u pacjentów przyjmujących ERB
		ELMMB 2012			X	
	USA	NCCN 2012	X			wydłużenie OS pacjentów względem TPC
		AHRQ 2012			X	Możliwość kontynuowania terapii u pacjentów przyjmujących ERB
Kanada	Health Canada 2012	X			korzystny stosunek korzyści do ryzyka	
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2012	X			pacjenci wymagają szczególnej obserwacji w trakcie leczenia
	UK	NICE 2012			X	niedoszacowanie wartości ICER, ze względu na niedoszacowanie ADR i wątpliwości co do QL
		ELMMB 2012			X	
	Szkocja	SMC 2012			X	brak wiarygodnej analizy ekonomicznej
	Australia	PBAC 2013			X	Nieakceptowalnie niska i niepewna opłacalność

ADR (adverse drug reaction) – działania niepożądane; OS (overall survival) – całkowity czas przeżycia; PFS (progression-free survival) – przeżycie wolne od progresji; QL (quality of life) – jakość życia; TPC (treatment of physician's choice) - inne leczenie wybrane przez lekarza

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania erybuliny w leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego i z przerzutami po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby (III linia leczenia).

W wytycznych polskich nie odniesiono się do erybuliny i nie wskazano schematów powyżej II linii leczenia. Pięć rekomendacji jest pozytywnych: europejska ESMO 2012 (pozytywna z ograniczeniem stosowania ERB u pacjentów z brakiem ekspresji receptorów hormonalnych; brak standardów powyżej I linii leczenia), niemieckie G-BA 2012 i AGO 2012, amerykańska NCCN 2012 i kanadyjska HC 2012. Pozostałych pięć rekomendacji klinicznych jest negatywnych. Francuskie Prescrire 2011 sygnowało erybulinę jako „nic nowego” wskazując, że mimo przedłużenia całkowitego czasu przeżycia brak jest istotnych statystycznie różnic w przeżyciu wolnym od progresji, a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przeważa nad korzyściami. Niemiecki IQWiG 2012 wydał rekomendację negatywną z powodu braku wartości dodanej i zbyt małej ilości danych o działaniach niepożądanych. Pomimo negatywnej wstępnej oceny dokonanej przez IQWiG, według opinii *German Federal Joint Committee* (G-BA) stosowanie erybuliny niesie za sobą dodatkowe korzyści w porównaniu do komparatorów. Brytyjski NICE 2012 i ELMMB 2012 wydały rekomendacje negatywne m. in. z powodu mniej korzystnego profilu bezpieczeństwa erybuliny w porównaniu z innym leczeniem wybranym przez lekarza. Amerykański AHRQ 2012 wydał rekomendację negatywną lecz dopuszcza, podobnie jak brytyjski NICE, możliwość kontynuowania terapii u pacjentów, którzy już przyjmują erybulinę.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne pochodzą z 5 instytucji. Tylko jedna z nich jest pozytywna: francuskiego HAS 2012, który zwraca uwagę na konieczność szczególnej obserwacji pacjentów w trakcie leczenia. Pozostałe cztery rekomendacje są negatywne: brytyjski NICE 2012 i ELMMB 2012 zwracają uwagę na niedoszacowanie wartości ICER i wątpliwości co do jakości życia. Z kolei szkocki SMC 2012 wskazał na brak wiarygodnej analizy ekonomicznej a australijski PBAC 2013 podkreślił nieakceptowalnie niską i niepewną opłacalność.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

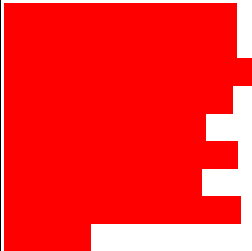


⁶ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na luty 2013 r.



11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 47. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania erybuliny w leczeniu zaawansowanego i przerzutowego raka piersi

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	za	przeciw	
	„Nie potrafię wskazać okoliczności, które uzasadniają finansowanie leczenia erybuliny z publicznych środków w ramach lekowego programu”	<p>„nie jest uzasadnione, ponieważ badanie III fazy EMBRACE (Cortes J. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label erybuliny study. Lancet 2011; 377: 914-923):</p> <ul style="list-style-type: none"> •nie wykazało znamiennej różnicy na korzyść erybuliny w zakresie wskaźnika tzw. obiektywnych korzyści klinicznych (obiektywne odpowiedzi i stabilizacja choroby) w porównaniu do ramienia kontrolnego (23% wobec 17%); •wykazało możliwość uzyskania obiektywnych odpowiedzi u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych (12,2% – ocena niezależna i 13,2% – ocena badaczy), aczkolwiek w porównaniu do ramienia kontrolnego różnica była znamienna (12,2% wobec 4,7% – ocena niezależna oraz 13,2% wobec 5,7% – ocena badaczy); •nie wykazało znamiennej różnicy na korzyść erybuliny w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do ramienia kontrolnego podczas oceny niezależnej (3,7 miesiąca wobec 2,2, miesiąca); •nie wykazało znamiennej różnicy na korzyść erybuliny w zakresie długości trwania obiektywnej odpowiedzi podczas oceny niezależnej (4,2 miesiąca wobec 6,7 miesiąca – odpowiedzi na leczenie w ramieniu kontrolnym trwały dłużej); •wykazało wyższe odsetki niepożądanych działań w ramieniu eksperymentalnym (erybuliny) w porównaniu do ramienia kontrolnego – med. neutropenia 3. i 4. stopnia (21,1% i 24,1% wobec 14,2% i 6,9%), gorączka neutropeniczna (4,6% wobec 1,6%), zespół wyczerpania (53,7% i 39,7%), łysienie (44,5% wobec 9,7%), obwodowa neuropatia (ogółem – 34,6% wobec 16,2%, 3. lub 4. stopień – 7,8% wobec 0,4%); •nie zawierało formalnej oceny porównawczej wskaźników jakości życia chorych (istotne wobec znacznie częstszego występowania niepożądanych działań w ramieniu eksperymentalnym).” <p>„Poza tym, wymienione badanie zakładało porównanie erybuliny oraz różnych leków stosowanych w ramach trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi – wśród wspomnianych metod referencyjnych znajdowały się leki o istotnej klinicznie wartości (winorelbina i kapecytabina), ale również stosowano mniej skuteczne</p>	„Finansowanie z publicznych środków erybuliny stosowanej – w ramach lekowego programu – u chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) nie jest uzasadnione z powodów wymienionych wyżej (punkt 1.b.). Finansowanie może być rozważone jedynie w indywidualnych sytuacjach pod warunkiem przedstawienia bardzo przekonującego klinicznie uzasadnienia.”

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	za	przeciw	
		leki (med. gemcytabina lub ponownie stosowane antracykliny i taksoidy)."	
	„Jest opcją terapeutyczną w wyżej wymienionym wskazaniu”	„brak standardowego postępowania w powyższym wskazaniu -farmakoekonomika”	„Nie rekomenduję finansowania erybuliny ze względu koszty leczenia(preparat + leczenie działań niepożądanych występujące częściej niż w przypadku alternatywnego postępowania) dotyczy leczenia paliatywnego”
	„Erybulina daje szanse na wydłużenie czasu do progresji (PFS) i czasu całkowitego przeżycia (OS) w ramach kolejnej linii chemioterapii miejscowo zaawansowanego przerzutowego raka piersi u chorych z niepowodzeniem po uprzedniej chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów”	Brak odpowiedzi	„Erybulina wykazuje aktywność przeciwnowotworową u wcześniej intensywnie przeleczonych chemicznie chorych na raka piersi. Zastosowanie tego leku daje tym chorym szanse na wydłużenie czasu życia.”
	„- Wykazano skuteczność leku w badaniu III fazy (Twelves C.- study 305) stosowanego w monoterapii (wydłużenie OS – przeżycia całkowitego) w porównaniu z lekiem wybranym przez badacza, u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi, po uprzednim leczeniu antracyklinami i taksanami. - wygodny sposób podawania – wlew i.v. 3-5 min. - nie wymaga hospitalizacji (wygoda dla pacjenta, oszczędność czasu i pieniędzy) - dobra tolerancja leku, biorąc pod uwagę, że leczeni pacjenci są po uprzednich co najmniej dwóch liniach leczenia, a w praktyce terapia ta jest stosowana jako ostatnia linia leczenia.”	„Wszystko wskazuje na to, że lek jest za drogi. Nie jest rekomendowany przez National Institute for Health and Care Excellence z powodów kosztów leczenia.”	„Raczej jestem za wdrożeniem terapii”
	„Jedyny lek cytotoksyczny stosowany u chorych na raka piersi po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i taksoidem co do którego znamienne klinicznie i statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego (mediana OS 13,1 wobec 10,6 miesiąca HR=0,81; p=0,041; badanie EMBRACE)	<ul style="list-style-type: none"> „W badaniu EMBRACE różnice w czasie przeżycia wolnego od progresji statystycznie znamienne tylko w ocenie badaczy (3,9 wobec 2,2 miesiąca; HR=0,757; p=0,002). Nie osiągnięto znamienności statystycznej w ocenie niezależnej 3,7 wobec 2,2 miesiąca, HR=0,87, p=0,137) •W badaniu EMBRACE częstość działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 większe w grupie leczonej erybuliną (odpowiednio 63,4% wobec 	„ W mojej opinii jest to terapia wskazana w leczeniu zaawansowanego raka piersi o udowodnionej wartości szczególnie po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i taksoidami. Jest jedyną terapią o udowodnionym wpływie na wydłużenie życia w tej grupie chorych.”

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	za	przeciw	
	<ul style="list-style-type: none"> •Częstość obiektywnych odpowiedzi znamienne większa u chorych leczonych erybuliną (odpowiednio o 12% wobec 5% odpowiednio w ramieniu z erybuliną i TPC w badaniu EMBRACE) •Znamienne częściej uzyskano korzyść kliniczną CB u chorych leczonych erybuliną (27% wobec 17% w grupie kontrolnej; badanie EMBRACE) •W badaniu EMBRACE korzyść kliniczna z leczenia obserwowano tw w grupie chorych opornych na taksoidy , która jest szczególnie źle rokującą i trudną do leczenia grupą (badanie EMBRACE) •W badaniu E301 porównującym skuteczność erybuliny wobec kapecytabiny u chorych na raka piersi po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i taksoidami, wykazano porównywalną skuteczność obu leków. Dodatkowo wykazano większe korzyści z leczenia erybuliną u chorych z guzami wykazującymi nadmierną ekspresję HER2 i guzami TNBC, potrójnie ujemnymi uważanymi za szczególnie agresywne. •Dobra tolerancja, akceptowalne toksyczności (w porównaniu do taksoidów, częstość polineuropatii związanej z leczeniem erybuliną jest znacząco mniejsza (około o 30% we wszystkich stopniach oraz odpowiednio 3% wobec 8% w stopniu 3 i 4; poza tym nie stwierdzono nasilenia objawów w przetrwałej polineuropatii w stopniu 1 i 2 związanej z leczeniem erybuliną w badaniu EMBRACE)." 	<p>44,5% u leczonych erybuliną i w ramieniu kontrolnym). W badaniu EMBRACE u leczonych erybuliną w porównaniu do grupy kontrolnej znamienne częściej występowała neutropenia (52% wobec 30 odpowiednio dla erybuliny i grupy TPC)."</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> •„Jedyny lek cytotoksyczny stosowany u chorych na raka piersi po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i taksoidem, który wydłuża statystycznie i klinicznie znamienne przeżycie ogólne (mediana OS 13.1 wobec 10.6 miesiąca HR=0,81; p=0,041; badanie EMBRACE) 	<ul style="list-style-type: none"> •„W badaniu EMBRACE różnice w czasie przeżycia wolnego od progresji okazały się znamienne statystyczne tylko w ocenie badaczy (3,9 wobec 2,2 miesiąca, HR=0,757; p=0,002) ale nie osiągnęły znamienności statystycznej w ocenie niezależnej (3,7 wobec 2,2 miesiąca, HR=0,87, p=0,137) •W badaniu EMBRACE czas trwania odpowiedzi nieznamienne dłuższy w ramieniu z TPC (4,2 w porównaniu do 6,7 miesiącu odpowiednio w 	<p>„W mojej opinii finansowanie leczenia erybuliną w podanym wskazaniu jest uzasadnione. Jest jedynym jak dotąd lekiem cytotoksycznym, który stosowany w tym wskazaniu okazał się wydłużać ogólne przeżycie. Stanowi wartościową opcję leczenia >2. linii.”</p>

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	za	przeciw	
	<ul style="list-style-type: none"> •Dość dobra tolerancja •W porównaniu do taksoidów, częstość polineuropatii po leczeniu erybuliną jest znacząco mniejsza (około 30% we wszystkich stopniach i 3% do 8% w stopniu 3 i 4). •W badaniu EMBRACE pomimo większej częstości polineuropatii nie stwierdzono nasilenia objawów przetrwałej polineuropatii w stopniu 1 i 2 pod wpływem leczenia erybuliną •W badaniu EMBRACE odpowiedzi obiektywne i korzyści z leczenia obserwowano także u chorych opornych na taksoidy. •W badaniu EMBRACE częstość obiektywnych odpowiedzi znamiennej większa u chorych leczonych erybuliną (12% wobec 5% odpowiednio w ramieniu z erybuliną i TPC) •W badaniu EMBRACE większy odsetek chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną (odpowiedź obiektywna lub stabilizacja przez okres co najmniej 6 miesięcy) – 27% u leczonych erybuliną i 17% w grupie kontrolnej •W badaniu E301 (erybulina wobec kapecytabiny u chorych na raka piersi po niepowodzeniu antracyklin i taksoidów) wykazano porównywalną skuteczność obu leków, ale większe korzyści z leczenia erybuliną u chorych z guzami o większej agresywności (HER-2 dodatnimi i „potrójnie ujemnymi”) •Analiza jakości życia- przedstawiona podczas ASCO 2013 – badania E301 nie wykazała pogorszenia QoL u leczonych erybuliną” 	<ul style="list-style-type: none"> ramieniu z erybuliną i TPC) •W badaniu EMBRACE częstość działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 większa w grupie otrzymującej erybuliną (63,4% wobec 44,5%, odpowiednio leczonych erybuliną i w ramieniu kontrolnym) •W badaniu EMBRACE u leczonych erybuliną w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej: <ul style="list-style-type: none"> •znamiennej częściej występowała neutropenia (52% wobec 30% odpowiednio dla erybuliny i TPC) •zmęczenie (54% wobec 40% odpowiednio dla erybuliny i TPC) •nudności (35% wobec 28% odpowiednio dla erybuliny i TPC) •polineuropatia obwodowa (35% wobec 16% odpowiednio dla erybuliny i TPC) •W badaniu EMBRACE nie oceniano jakości życia chorych.” 	

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Halaven (erybulina), 0,44 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, fiolka 2 ml, kod EAN: 5909991004569, w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)” wpłynął do AOTM dnia 15 maja 2013 r., pismem znak: MZ-PLA-460-18228-7/JOS/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych oraz projekt programu lekowego [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Rak sutka, nazywany inaczej rakiem piersi, jest nowotworem złośliwym pierwotnie wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce, jak i w wielu krajach na świecie. Stanowi także jedną z głównych przyczyn zgonów u kobiet powyżej 50. roku życia. Częstość występowania raka piersi w populacji mężczyzn jest bardzo niska (około 1% ogółu zachorowań) i nie jest uznawana za istotny problem zdrowia publicznego. Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród komparatorów należy rozważyć stosowanie refundowanych w Polsce leków przeciwnowotworowych, w tym winorelbiny, gemcytabiny oraz ponowne zastosowanie taksanów (paklitaksel, docetaksel) i antracyklin (doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna). Decetaksel, paklitaksel, doksorubicyna (konwencjonalna oraz liposomalna), gemcytabina i winorelbina wymieniane są w rekomendacjach oraz przez ekspertów klinicznych jako zalecane do stosowania w miejscowo zaawansowanym oraz przerzutowym raku piersi w monoterapii lub w schematach dwu i trójlekowych. Stanowią one interwencje refundowane w Polsce w tym wskazaniu. Wymieniana również [REDAKTOWANE] nie może stanowić komparatora dla erybuliny, ponieważ zgodnie z wnioskowanym programem lekowym Halaven ma być stosowany po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem antracyklin, taksanów [REDAKTOWANE]. Za najlepszy komparator dla erybuliny można uznać winorelbinę.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono: jedno wieloośrodkowe, niezaślepienie RCT [REDAKTOWANE] średniej jakości (3 pkt. w skali Jadad), porównujące bezpośrednio efektywność kliniczną erybuliny z leczeniem z wyboru lekarza (TPC) po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi, w tym antracyklin i taksanów oraz [REDAKTOWANE] prospektywne badania otwarte, typu *pretest/posttest*, bez grupy kontrolnej, fazy II: [REDAKTOWANE]. W ramach analizy bezpieczeństwa autorzy AK wnioskodawcy bazowali na wynikach przedstawionych w publikacjach dotyczących badania [REDAKTOWANE], nierandomizowanych badań II fazy oraz danych z ChPL i komunikatów FDA.

Grupę kontrolną rejestracyjnego badania [REDAKTOWANE] stanowili chorzy otrzymujący leczenie z wyboru lekarza, na które składały się różne rodzaje terapii wykorzystującej różne leki co utrudnia wnioskowanie na temat efektywności erybuliny w stosunku do konkretnych schematów leczenia stosowanych w polskiej praktyce klinicznej (brak jest jednoznacznie wskazanych przez wytyczne postępowania klinicznego schematów postępowania na tym etapie leczenia). Wyniki pochodzące z badań bez randomizacji mają ograniczoną wiarygodność, a także populacja w nich uczestnicząca nie jest w pełni zgodna z programem lekowym.

W badaniu [REDAKTOWANE] u pacjentek z grupy przyjmującej erybulinę w porównaniu do grupy przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC) zaobserwowano:

- statystycznie istotne wydłużenie mediany całkowitego czasu przeżycia (mies.) w analizie wstępnej: OS_{95%CI}= 13,1 [11,8; 14,3] dla ERB i 10,6 [9,3; 12,5] dla TPC, HR_{95%CI} =0,81 [0,66; 0,99], p=0,041;
- statystycznie istotne wydłużenie mediany całkowitego czasu przeżycia (mediana, mies.) w analizie drugiej: OS_{95%CI}= 13,2 [12,1; 14,4] dla ERB i 10,5 [9,2; 12,0] dla TPC, HR =0,81 [0,67; 0,96], p=0,014;

- znamienne statystycznie wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (mies.) w populacji ITT w ocenie lokalnej w grupie ERB: $PFS_{95\%CI} = 3,7 [3,6; 3,7]$ dla ERB i $2,2 [2,0; 2,6]$ dla TPC, $HR=0,76 [0,64; 0,90]$, $p=0,002$, natomiast w ocenie niezależnej wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej;

- porównywalną częstość uzyskania statusu choroby stabilnej w obu grupach pacjentów;
- statystycznie istotne mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej: $RR=0,83 [0,70; 0,99]$; wynik nie osiągnął istotności statystycznej w ocenie lekarza prowadzącego: $RR=0,83 [0,69; 1,01]$ (oba wyniki są na granicy istotności statystycznej);

- krótszy czas trwania odpowiedzi mediana (mies.) $DoR=4,2 [3,8; 5,0]$ dla ERB i $DoR=6,7 [6,7; 7,0]$ dla TPC.

Na podstawie badań nierandomizowanych bez grupy kontrolnej () zaobserwowano zbliżone mediany przeżycia całkowitego (9,0 mies – 11,1 mies.) w ocenie niezależnej w poszczególnych badaniach u pacjentów leczonych erybuliną. Z kolei czas przeżycia wolnego od progresji był dłuższy w ocenie niezależnej w badaniu (mediana PFS= 3,7 mies.) w porównaniu do pozostałych badań (mediana PFS= 2,6 mies.). W żadnym z badań nie stwierdzono przypadków uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej bądź odsetek przypadków takiej odpowiedzi był znikomy w ocenie badaczy. Zgodnie z wynikami częstość uzyskiwania częściowej odpowiedzi na leczenie wynosiła , natomiast częstość występowania choroby stabilnej wynosiła , a częstość uzyskiwania choroby stabilnej utrzymującej się przez pół roku wynosiła . z badań nierandomizowanych wskazywała na częstość występowania progresji choroby podczas terapii ERB. U niewielkiego odsetka pacjentów () niemożliwa była ocena odpowiedzi na leczenie podczas terapii ERB. Częstość uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosiła a uzyskania odpowiedzi klinicznie istotnej – . Zanotowano, że pacjentów uzyskało kontrolę choroby (), natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi wahała się od 3,9 do 5,6 mies. w analizowanych badaniach.

Nie stwierdzono ani pogorszenia ani poprawy objawów choroby u pacjentek z odpowiedzią na leczenie, z kolei u chorych z progresją przed końcem 2 cyklu leczenia zanotowano pogorszenie objawów choroby.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dotyczących skuteczności praktycznej erybuliny w leczeniu raka piersi zaawansowanego i z przerzutami.

Bezpieczeństwo stosowania

Oceny bezpieczeństwa erybuliny (ERB) w porównaniu do terapii lekami przydzielonymi przez lekarza (TPC) dokonano w oparciu o niezaślepienie RCT w grupie chorych zrandomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ERB lub TPC (populacja *mITT*) oraz na podstawie wielośrodkowych prospektywnych badań klinicznych fazy II bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia:

Według badania odsetek zdarzeń niepożądanych, w tym związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do zgonów był w grupie eksperymentalnej ERB i referencyjnej TPC. Podobnie odsetek zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzący do zakończenia leczenia oraz poważnych AE był w obu grupach ERB vs TPC (13% vs 15%). Z kolei odnotowano odsetek pacjentów z poważnymi AEs związanymi z zastosowanym leczeniem w grupie erybuliny w porównaniu z grupą referencyjną: 12% vs 7%, Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była bardzo wysoka w obu grupach (99% ERB i 93% TPC) i w grupie poddanej leczeniu ERB:

W badaniu [REDACTED] u pacjentek z grupy przyjmującej erybulinę w porównaniu do grupy przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC) zaobserwowano [REDACTED]

Według autorów tego badania zdarzeniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia występującymi częściej w grupie przyjmującej erybulinę były: [REDACTED]

Na podstawie badań nierandomizowanych poważne zdarzenia niepożądane stwierdzono u 16% chorych ([REDACTED]), częstość występowania większości ciężkich zdarzeń niepożądanych była [REDACTED]

Zgony

obserwowano w przypadku ok. 1% badanych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane to: [REDACTED]

Według ChPL bardzo często ($\geq 1/10$) występują następujące działania niepożądane: neutropenia (54,5%), leukopenia (22,1%), niedokrwistość (20,3%), zmniejszony apetyt, neuropatia obwodowa (32,0%), ból głowy, nudności (35,1%), zaparcia, biegunka, wymioty, utrata włosów, ból stawów i mięśni, zmęczenie/astenia (52,8%), gorączka. FDA (2010, 2011) precyzuje sposób postępowania w przypadku wystąpienia neutropenii, neuropatii obwodowej, wydłużenia odstępu QT i nieprawidłowości dotyczących elektrolitów, podania leku w czasie ciąży, oraz wymienia działania niepożądane obserwowane podczas leczenia preparatem Halaven: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, wypadanie włosów, zmęczenie, nudności, astenia, neuropatia obwodowa i zaparcia. Według EPAR 2011 najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem Halavenu to: neutropenia, leukopenia, zmniejszony apetyt, neuropatia obwodowa, ból głowy, nudności, zaparcia, biegunka, wymioty, utrata włosów, ból mięśni i stawów, zmęczenie i gorączka. EudraVigilance 2013 wymienia najczęstsze AE, do których należą: zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Eisai 29.02.2012 wydał komunikat zwracający uwagę lekarzy na wysokie ryzyko błędów w dawkowaniu preparatu Halaven (erybulina).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[REDACTED]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego****Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania erybuliny w leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego i z przerzutami po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby (III linia leczenia).

W wytycznych polskich nie odniesiono się do erybuliny i nie wskazano schematów powyżej II linii leczenia. Pięć rekomendacji jest pozytywnych: europejska ESMO 2012 (pozytywna z ograniczeniem stosowania ERB u pacjentów z brakiem ekspresji receptorów hormonalnych; brak standardów powyżej I linii leczenia), niemieckie G-BA 2012 i AGO 2012, amerykańska NCCN 2012 i kanadyjska HC 2012. Pozostałych pięć rekomendacji klinicznych jest negatywnych. Francuskie Prescrire 2011 sygnowało erybulinę jako „nic nowego” wskazując, że mimo przedłużenia całkowitego czasu przeżycia brak jest istotnych statystycznie różnic w przeżyciu wolnym od progresji, a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przeważa nad korzyściami. Niemiecki IQWiG 2012 wydał rekomendację negatywną z powodu braku wartości dodanej i zbyt małej ilości danych o działaniach niepożądanych. Pomimo negatywnej wstępnej oceny dokonanej przez IQWiG, według opinii *German Federal Joint Committee* (G-BA) stosowanie erybuliny niesie za sobą dodatkowe korzyści w porównaniu do komparatorów. Brytyjski NICE 2012 i ELMMB 2012 wydały rekomendacje negatywne m. in. z powodu mniej korzystnego profilu bezpieczeństwa erybuliny w porównaniu z innym leczeniem wybranym przez lekarza. Amerykański AHRQ 2012 wydał rekomendację negatywną lecz dopuszcza, podobnie jak brytyjski NICE, możliwość kontynuowania terapii u pacjentów, którzy już przyjmują erybulinę.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne pochodzą z 5 instytucji. Tylko jedna z nich jest pozytywna: francuskiego HAS 2012, który zwraca uwagę na konieczność szczególnej obserwacji pacjentów w trakcie

leczenia. Pozostałe cztery rekomendacje są negatywne: brytyjski NICE 2012 i ELMMB 2012 zwracają uwagę na niedoszacowanie wartości ICER i wątpliwości co do jakości życia. Z kolei szkocki SMC 2012 wskazał na brak wiarygodnej analizy ekonomicznej a australijski PBAC 2013 podkreślił nieakceptowalnie niską i niepewną opłacalność.

13. Źródła

Piśmiennictwo

1. **ABC 1 2012** Cardoso F, Costab A, Norton L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breastcancer (ABC 1). Breast. Available online 16 March 2012
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977612000628>
2. [Redacted]
3. **AGO 2012** Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/oktober2012/pdf/AGO_Version_2012_D.pdf
4. **AHRQ 2012** http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
5. [Redacted]
6. **Beslija 2009** Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann. Oncol. 2009;20(11):1771–85.
7. [Redacted]
8. [Redacted]
10. **Cardoso 2012** Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, S. Kyriakides, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii11–vii19.
11. **CECOG 2009** S. Beslija, J. Bonnetterre, H.J. Burstein, et al. for the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer Annals of Oncology, 2009; 20: 1771-1785
<http://annonc.oxfordjournals.org/content/20/11/1771.full.pdf+html>
12. **ChPL Halaven 2012** http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002084/human_med_001427.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
13. [Redacted]
14. [Redacted]
15. [Redacted]
16. **Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2009.
17. **Eisai 2012** Eisai Limited. Direct Healthcare Professional Communication on risk of dosing error with Halaven (eribulin). 29.02.2012. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con146474.pdf>
18. **ELMMB 2012** East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB). Black Traffic Light Drugs (Not Recommended for Use). Dostęp: 05.06.2012
<http://www.elmbb.nhs.uk/formularies/black-traffic-light-drugs/?locale=en>
19. **ESMO 2011** Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011; 22 (Suppl 6): 25-30.
http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi25.full.pdf+html
20. **EudraVigilance 2013** <http://www.adrreports.eu/dashboards/20130712/product/HALAVEN.pdf>

21.	FDA 2010	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201532lbl.pdf
22.	FDA 2011	http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM278358.pdf
23.		
24.		
26.	HAS 2011	Commission de la Transparence. Avis Halaven 0,44 mg/ml, solution injectable B/1 flacon de 5 ml contenant 2 ml de solution (CIP 4183523) B/6 flacons de 5 ml contenant 2 ml de solution (CIP4183546).
27.	HAS 2012	Haute Autorité de Santé Transparency Commission (HAS). HALAVEN 0,44 mg/ml, solution injectable. 20 juillet 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1096739/halaven?xtmc=&xtcr=2
28.	Health Canada 2012	Health Canada. Summary Basis of Decision (SBD) HALAVEN. 26.04.2012 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2012_halaven_141946-eng.php
29.	IQWiG 2012	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Added benefit of eribulin in breast cancer is not proven. 01.02.2012. https://www.iqwig.de/added-benefit-of-eribulin-in-breast-cancer-is-not-proven-1416.en.html
30.	Iwata 2010	Iwata H, Aogi K, Masuda N, et al. Efficacy and safety of eribulin in Japanese patients (pts) with advanced breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:1081.
31.	Jaśkiewicz 2000	Jaśkiewicz J, Pieńkowski T. Rak piersi – rozpoznawanie, leczenie, profilaktyka. Przewodnik Lekarza. 2000, 6, 47-53
32.	Jassem 2011	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A et al. Rak piersi. W: Jassem J, Krzakowski M (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom I. Onkologia w praktyce klinicznej, 2011 (7) suppl.B; 195-246.
33.		
34.		
35.	KRN 2012	Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostępne on-line pod adresem: http://85.128.14.124/krn
36.	Krzakowski 2012	Krzakowski M. Leczenie nowotworów. W: Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2012; 1656-1670.
37.	Krzyżak 2010	Krzyżak M, Maślach D, Juczevska M, Lasota W, Rabczenko D, Marcinkowski JT, Szpak A. Differences in breast cancer incidence and stage distribution between urban and rural female population in Podlaskie Voivodship, Poland in years 2001-2002. Ann Agric Environ Med 2010, 17, 159-162.
38.		
39.		
40.	NCCN 2012	The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. v.1.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
41.	NICE 2012	Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf .
42.		
43.		
45.		
46.	PBAC 2013	http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-03/first-time-not-to-recommend

47.		
48.		
49.		
50		
51	Simons 2012	Simons WR, Cortes J. Quality of life (QOL) assessment in women with locally advanced (LA) or metastatic breast cancer (MBC): results of a phase II trial with eribulin. <i>Annals of Oncology</i> 2012;23(supplement 9):ix120 abstract 330P.
53	SMC 2011	Scottish Medicines Consortium (SMC). Eribulin 0.44mg/ml solution for injection (Halaven®). No. (726/11). 09 September 2011. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/eribulin_Halaven_FINAL_September_2011_for_website.pdf
54		
55	Szewczyk 2011	Szewczyk K. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi. W: Kornafel J (red.). <i>Rak Piersi</i> . Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;5-13.
56		
57		
58		
59		
60		
61		
62		
63		
64		
65	Yardley 2011	Yardley DA, Peacock NW, Hainsworth JD, Burris III HA. Eribulin in Women with Locally Advanced Breast Cancer Who Do Not Achieve Pathologic Complete Response (pCR) Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Sarah Cannon Research Institute Phase II Trial [abstract OT2-01-03]. The 34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 6-10 December 2011, San Antonio, Texas.

14. Załączniki

Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna „Halaven® (erybulina) w leczeniu zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu chemioterapii z użyciem antracyklin, taksanów

”

Zal. 2.- Analiza ekonomiczna „Halaven® (erybulina) w leczeniu zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu chemioterapii z użyciem antracyklin, taksanów

”

Zal. 3.- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i analiza racjonalizacyjna „Halaven® (erybulina) w leczeniu zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu chemioterapii z użyciem antracyklin, taksanów

”