



Rekomendacja nr 88/2013

z dnia 29 lipca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Halaven (erybulina), 0,44 mg/ml, fiołka o pojemności 2 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Halaven (erybulina), 0,44 mg/ml, fiołka o pojemności 2 ml, EAN 5909991004569, w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Halaven (erybulina) we wskazaniu „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi”.

Przedmiotowa technologia wnioskowana jest do stosowania w populacji pacjentów po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby z wykorzystaniem substancji z grupy antracyklin, taksanów [redacted]. Tymczasem wskazane przez wnioskodawcę badanie porównuje bezpośrednio efektywność kliniczną erybuliny z leczeniem z wyboru lekarza po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, przy czym wyniki dla populacji zgodnej z programem lekowym (chorzy otrzymujący także kapecytabinę [redacted]), zaprezentowano jedynie w zakresie głównego punktu końcowego. Dodatkowe wyniki pochodzące z badań bez randomizacji są obarczone ograniczeniem, ponieważ populacja w nich uczestnicząca też nie jest w pełni zgodna z przedstawionym programem lekowym. Ponadto grupę kontrolną rejestracyjnego badania EMBRACE stanowili chorzy otrzymujący leczenie z wyboru lekarza, na które składały się różne rodzaje terapii, z wykorzystaniem różnych leków, wobec czego wnioskowanie o efektywności erybuliny w stosunku do konkretnych schematów leczenia stosowanych w polskiej praktyce klinicznej jest utrudnione.

Produkt leczniczy będący przedmiotem rozważań, również przy uwzględnieniu RSS, nie jest użyteczny kosztowo.



Przedmiot wniosku

Wnioskodawca, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Halaven (erybulina), 0,44 mg/ml, fiolka o pojemności 2 ml, EAN 5909991004569, wnioskował o objęcie leku refundacją we wskazaniu: 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, wnioskowana technologia miałaby być refundowana w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”.

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE]. W ramach programu lekowego lek wydawany jest pacjentom bezpłatnie.

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.

Opis wnioskowanego świadczenia

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 *Halichondria okadaei*.

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, rozerwania wrzeciona mitotycznego i w końcu apoptotycznej śmierci komórki w wyniku przedłużającej się blokady mitozy.

Wnioskowane wskazanie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, to 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, co jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, oraz jej monitorowanie. Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancje z grupy antracyklin, taksanów [REDAKTOWANE], chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania. Charakterystyka Produktu Leczniczego przewiduje natomiast, że poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin oraz taksanów, chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania

Zgodnie z pismem zlecającym, wnioskowana technologia miałaby być realizowana w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”.

Alternatywna technologia medyczna

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 [redacted] nie może stanowić komparatora dla erybuliny, ponieważ zgodnie z wnioskowanym programem lekowym Halaven ma być stosowany po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem antracyklin, taksanów [redacted]. Za najlepszy komparator dla erybuliny można uznać winorelbinę ze względu na fakt, że:

- 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, monoterapia z zastosowaniem winorelbiny stanowi preferowany schemat chemioterapii trzeciej linii u chorych uprzednio leczonych, lub z przeciwwskazaniami do zastosowania antracyklin, taksanów [redacted].

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono: jedno wieloośrodkowe, niezaślepienie RCT [redacted] średniej jakości (3 pkt. w skali Jadad), porównujące bezpośrednio efektywność kliniczną erybuliny z leczeniem z wyboru lekarza (ang. *treatment of physician's choice*, 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, w analizie klinicznej wnioskodawcy, bazowano na wynikach przedstawionych w publikacjach dotyczących badania [redacted], nierandomizowanych badań II fazy oraz danych z ChPL i komunikatów FDA.

Grupę kontrolną rejestracyjnego badania EMBRACE 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 [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 (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: $PFS_{95\%CI} = 3,6 [3,3; 3,7]$ 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 ($DoR=6,7 [6,7; 7,0]$ 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

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Oceny bezpieczeństwa erybuliny (ERB) w porównaniu do terapii lekami z wyboru lekarza (TPC) dokonano w oparciu o niezaślepienie RCT [redacted] w grupie chorych zrandomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ERB lub TPC (populacja *MITT*) oraz na podstawie [redacted] wieloośrodkowych prospektywnych badań klinicznych fazy II bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia: [redacted]

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 ERB vs TPC (13% vs 15%). Z kolei odnotowano [redacted] odsetek pacjentów z poważnymi AEs związanymi z zastosowanym leczeniem w grupie erybuliny w porównaniu z grupą referencyjną: 12% vs 7%, [redacted]. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była bardzo wysoka w obu grupach (99% ERB i 93% TPC) i [redacted] w grupie poddanej leczeniu ERB: [redacted]

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, do których należą: 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 oraz 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).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[redacted]

[REDAKTOWANE]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.), dalej: ustawy o refundacji

[REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była 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)”.



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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 to rekomendacje negatywne. 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 stosowania leku.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.05.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-18228-7/JOS/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Erybulin (Halaven®), 0,44 mg/ml, fiołki o pojemności 2 ml, EAN 5909991004569, we wskazaniu: leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 138/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Halaven (erybulina) we wskazaniu Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Halaven (erybulina) we wskazaniu Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50).
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-10/2013. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Halaven (erybulina), 0,44 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, fiołka o pojemności 2 ml, kod EAN: 5909991004569, w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.