



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 368/2019 z dnia 12 listopada 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Halaven (eribulinum) we wskazaniu: tłuszczakomięsak (ICD-10: C48)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Halaven (eribulinum), roztwór do wstrzykiwań, fiołka á 0,44 mg/ml, wyłącznie we wskazaniu: tłuszczakomięsak (ICD-10: C48) oporny na leczenie.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Tłuszczakomięsaki (LPS, liposarcoma) stanowią 15-20% mięsaków tkanek miękkich (MTM) i są najczęstszym podtypem mięsaków tkanek miękkich. Następuje stały, choć powolny wzrost odsetka chorych na MTM z wieloletnimi przeżyciami: aktualny wskaźnik 5-letnich przeżyć w przypadku MTM o umiejscowieniu kończynowym wynosi 55–78%, natomiast rokowanie w stadium uogólnienia jest nadal złe (mediana przeżycia: ok. 12–15 miesięcy). W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (około 1 000 przypadków rocznie).*

*Podstawą leczenia i jedyną metodą dającą szansę na wyleczenie chorego na LPS pozostaje chirurgia. Poszczególne podtypy MTM różnią się wrażliwością na radioterapię oraz chemioterapię, a lokalizacja ogniska pierwotnego choroby warunkuje odmienne podejścia do leczenia. W stadium zaawansowanym podstawą leczenia jest leczenie systemowe, a podstawowymi lekami stosowanymi w tym wskazaniu były i nadal pozostają antracykliny i środki alkilujące. Nowymi chemioterapeutykami zarejestrowanymi w zaawansowanych MTM są: trabektedyna (w Polsce trabektedyna jest dostępna w ramach programu lekowego wyłącznie dla chorych na zaawansowane LPS) oraz erybulina (zarejestrowana w nieoperacyjnym LPS, u chorych którzy otrzymali uprzednio terapię wykorzystującą antracyklinę, jeśli nie była przeciwwskazana).*

*Kod ICD-10 wskazany w zleceniu wskazuje na umiejscowienie guza w przestrzeni zaotrzewnowej, a dotychczasowe leczenie obejmowało schematy: AI (inhibitory aromatazy), DXL+GCB (docetaksel i gemcytabina), DXL (docetaksel),*



trabektydyna, GCB+DTIC (gemcytabina i dakarbazyna), PXL (paklitaksel) + winorelbina.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono jedno randomizowane badanie trzeciej fazy porównujące erybulinę (ERB) i dakarbazynę w leczeniu pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, w którym wyodrębniono podgrupę chorych z tłuszczakomięsakiem (Demetri 2017). Przy 31-miesięcznym okresie obserwacji mediana OS dla pacjentów otrzymujących ERB wyniosła 15,6 mies. (10,2–18,6 mies.), a mediana PFS wyniosła 2,9 mies. (okres trwania badania = 46 mies.). Nie odnaleziono badań porównujących skuteczność erybuliny z komparatorem (tj. z BSC) w omawianym wskazaniu, jednak widoczna jest przewaga ERB (mediana przeżycia: 15,6 mies.) nad medianą przeżycia dla pacjentów w stanie uogólnienia wskazanym w opisie problemu zdrowotnego. Dane dotyczące rokowania dotyczą jednak pacjentów z MTM, czyli szerszej grupy niż chorzy ze zdiagnozowanym tłuszczakomięsakiem, w związku z czym rokowania dla tej populacji mogą być inne.

Wytyczne kliniczne (PTOK 2017, NCCN 2019, ESMO 2018) w leczeniu tłuszczakomięsaków wskazują na zasadność stosowania w drugiej i dalszych liniach leczenia, jako jednej z opcji erybuliny.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W czasie badania wystąpiły 3 przypadki zgonu (4,3%) wśród pacjentów leczonych erybuliną, przy czym jeden (w wyniku wstrząsu septycznego) został uznany za potencjalnie związany z leczeniem. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich pacjentów przyjmujących erybulinę, a najczęstszymi zdarzeniami były: łysienie (40,0%), zmęczenie (40,0%), neutropenia (38,6%) i nudności (38,6%). Wystąpienie zdarzeń niepożądanych spowodowało wycofanie 7,1% pacjentów z ramienia ERB oraz wymusiło zmniejszenie dawki u 21,4% leczonych ERB. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 31,4% pacjentów z ramienia ERB.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee on Medicinal Products for Human Use) uznał stosunek korzyści do ryzyka wynikający ze stosowania ocenianego leku za dodatni w populacji pacjentów z tłuszczakomięsakami. Relacja korzyści do ryzyka w ocenianym wskazaniu została oceniona pozytywnie również przez EMA.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt dla NFZ refundacji 4 cykli terapii (84 dni) lekiem Halaven wynosi: [REDACTED]. Trudno oszacować konkurencyjność cenową, ponieważ ze względów formalnych komparatorem nie może być żaden z refundowanych leków stosowanych w omawianym wskazaniu, dlatego koszty terapii odnoszone są do BSC (najlepszej terapii wspomagającej).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Obecnie produkt leczniczy Halaven nie jest refundowany w żadnych wskazaniach. Biorąc pod uwagę niewielką grupę chorych, obciążenie płatnika publicznego pozostaje akceptowalne.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Jako komparator dla wnioskowanej technologii rozważano leki wymieniane przez odnalezione wytyczne we wnioskowanym wskazaniu. Większość z nich jest obecnie refundowana (trabektedyna, doksorubicyna, epirubicyna, gemcytabina, docetaksel, dakarbazyna, ifosfamid, imatynib, temozolomid, winorelbina, mesna), zatem nie stanowią komparatora dla wnioskowanej technologii. Jako opcję w leczeniu MTM wytyczne wymieniają również skojarzenie doksorubicyny z olaratumabem, jednak zgodnie z komunikatem EMA z 23.01.2019 r. schemat ten został wycofany z obrotu. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto najlepszą terapię wspomagającą (BSC).

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.92.2019 „Halaven (erybulina) we wskazaniu: tłuszczakomięsak (ICD 10: C48)”. Data ukończenia: 6 listopada 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Eisai GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Eisai GmbH) 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. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Eisai GmbH).