



Opinia nr 101/2019
z dnia 13 listopada 2019 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Halaven (erybulina) we wskazaniu: tłuszczakomięsak
(ICD-10: C48), w ramach ratunkowego dostępu do technologii
lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Halaven (erybulina) we wskazaniu: tłuszczakomięsak (ICD-10: C48), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Halaven (erybulina) we wskazaniu: tłuszczakomięsak (ICD-10: C48).

Warto wskazać, że wniosek dotyczy pacjentów, u których zastosowanych zostało kilka schematów leczenia, zatem zastosowanie Halawenu byłoby 7 linią leczenia.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania erybuliny (ERB) w leczeniu tłuszczakomięśaka (ICD-10: C48), włączono randomizowane badanie III fazy: NCT01327885. Badanie dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa erybuliny (ERB) i dakarbazyny (DTIC) u pacjentów z zaawansowanym mięśniakiem tkanek miękkich, leczonych uprzednio przynajmniej dwiema liniami systemowej chemioterapii. Dodatkowo uwzględniono wyniki wyłącznie dla populacji u której zdiagnozowano tłuszczakomięśaka. Należy jednak mieć na uwadze, że w ramach oceny uwzględniono wyłącznie ramię badania, gdzie stosowano erybulinę, ponieważ za komparator dla wnioskowanej technologii lekowej uznano najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*). Wyniki badania wskazują, że mediana przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) w grupie stosującej ERB wynosi 15,6 miesiąca (95% CI: 10,2; 18,6). Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) wyniosła 2,9 mies., a u 40,8% pacjentów z LPS leczonych erybuliną nie wykazano progresji choroby w 12. tygodniu.



Analiza bezpieczeństwa oparta o powyższe badanie, wskazuje na 3 przypadki zgonów (4,3% populacji z tłuszczakomięsakami) wśród pacjentów przyjmujących erybulinę. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich pacjentów leczonych ERB, z czego 95,8% uznano za związane z leczeniem. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 31,4% pacjentów stosujących ERB.

W przypadku subpopulacji tłuszczakomięsaków (LPS), w drugiej i dalszych liniach leczenia wytyczne kliniczne wskazują, jako opcję terapeutyczną m.in. erybulinę.

Opinia eksperta wskazuje na niekorzystną relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ERB, natomiast Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*) na etapie rozszerzania wskazania rejestracyjnego dla leku Halaven o leczenie mięsaków tkanek miękkich uznał stosunek korzyści do ryzyka wynikający ze stosowania ocenianego leku za dodatni wyłącznie w populacji pacjentów z tłuszczakomięsakami. Wnioskowane wskazanie jest jednym ze wskazań rejestracyjnych produktu leczniczego Havalen.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Halaven (erybulina) wskazaniu: tłuszczakomięsak (ICD-10: C48), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Tłuszczakomięsaki (LPS, *liposarcoma*) stanowią 15-20% mięsaków i są najczęstszym podtypem tych nowotworów tkanek miękkich (MTM). Dotyczy to zarówno lokalizacji kończynowej, jak i przestrzeni zaotrzewnowej, gdzie stanowią ponad 50% wszystkich MTM.

MTM występują zazwyczaj w 5.–7. dekadzie życia, z równą częstością u obojga płci. W Polsce stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób. Większość MTM ma charakter nowotworów sporadycznych. Rozpoznanie tych nowotworów w związku z ich heterogennością oraz rzadkim występowaniem jest często opóźnione.

Najważniejsze czynniki rokownicze u chorych na mięsaki stanowią: stopień złośliwości histologicznej (grade — G), wielkość guza pierwotnego, umiejscowienie guza (pod- lub nadpowięziowo), obecność przerzutów, stan marginesu chirurgicznego, wystąpienie wznowy miejscowej.

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%). Rokowanie w stadium uogólnienia jest nadal złe (mediana przeżycia: ok. 12–15 miesięcy).

U chorych na tłuszczakomięsaka śluzowatego (MLS) o niskim stopniu złośliwości i w przypadku dobrze zróżnicowanych tłuszczakomięsakach odsetek 5-letnich przeżyć sięga 90%. Z kolei w przypadku wariantów o wysokiej złośliwości, takich jak MLS o wysokim stopniu złośliwości, tłuszczakomięsak pleomorficzny (PLS) i odróżnicowany tłuszczakomięsak (DDLPS), odsetek 5-letnich przeżyć wynosi odpowiednio 60%, 30–50% i 75%. Śmiertelność z powodu guzów zlokalizowanych centralnie/trzewnie (najczęściej są to przestrzeń zaotrzewnowa i kanał pachwinowy, miednica, rzadziej śródpiersie) sięga natomiast 40–80% i jest wynikiem wysokiego ryzyka wznowy po nawet wielonarządowej resekcji zmiany.

Alternatywne technologie medyczne

Uwzględniając wytyczne kliniczne oraz charakter zlecenia Ministra Zdrowia, jako technologię alternatywną wobec wnioskowanej przyjęto najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*).

Jako komparator dla wnioskowanej technologii rozważano leki wymieniane przez odnalezione wytyczne we wnioskowanym wskazaniu. Większość z nich jest jednak obecnie refundowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (trabektedyna, doksorubicyna, epirubicyna, gemcytabina, docetaksel, dakarbazyna, ifosfamid, imatynib, temozolomid, winorelbina, mesna), zatem nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

Jako opcję w leczeniu MTM wytyczne wymieniają również skojarzenie doksorubicyny z olaratumabem, ale zgodnie z komunikatem EMA z 23.01.2019 r. schemat ten został wycofany z obrotu ze względu na brak skuteczności wykazany w wynikach z najnowszych badań klinicznych. Pod uwagę brano również pazopanib i regorafenib, ale są one zalecane w ramach leczenia innych niż tłuszczakomięsaki. Larotrektytib jest wskazany w leczeniu pacjentów z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*, NTRK), z kolei entrektytib nie jest dopuszczony do obrotu przez EMA.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Erybuliny mezylan to 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 i nieodwracalnej blokady mitozy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Havalen, leczenie produktem jest wskazane w:

- terapii dorosłych pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej jednego cyklu chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin oraz taksanów w terapii adjuwantowej lub w leczeniu przerzutowej choroby nowotworowej, chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania;
- terapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym tłuszczakomięsakiem, którzy otrzymali uprzednio terapię wykorzystującą antracykliny (chyba, że była przeciwwskazana) w leczeniu choroby zaawansowanej lub dającej przerzuty.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 otwarte badanie randomizowane III fazy:

- NCT01327885 (publikacje: Schöffski 2016, Dmetri 2017) – badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo erybuliny (ERB) i dakarbazyny (DTIC) u pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich, leczonych uprzednio przynajmniej dwiema liniami systemowej chemioterapii. W ramach analizy klinicznej uwzględniono jedynie ramię badania gdzie stosowano ERB w leczeniu tłuszczakomięsaka. Mediana okresu obserwacji pacjentów: 31

miesiący; liczba pacjentów – łącznie 452, natomiast otrzymujących ERB – 228, a ze zdiagnozowanym tłuszczakomięsakami – 71.

W ramach analizy skuteczności zastosowano następujące wskaźniki:

- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie bez progresji;
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite.

Odnaleziono również dwa jednoramienne badania drugiej fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo erybuliny. Badanie Schöffski 2011 objęło pacjentów stosujących uprzednio nie więcej niż dwie linie leczenia chemioterapią, a więc, nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. Badanie Kawai 2017 przedstawia wyniki dla podgrupy ze zdiagnozowanym tłuszczakomięsakami wyłącznie w ramach analizy *post hoc*. Nie włączono go do analizy klinicznej z uwagi na dostępność dowodów naukowych wyższej jakości.

Ponadto w ramach przeglądu odnaleziono jedno badanie prospektywne obserwacyjne Kobayashi 2019 i jedno badanie retrospektywne Nakamura 2019, jednak nie włączono ich do analizy klinicznej z uwagi na dostępność dowodów naukowych wyższej jakości.

Należy mieć na uwadze, że wszystkie powyższe badania dotyczyły populacji szerszej niż wskazanej w zleceniu Ministra Zdrowia, pod względem linii leczenia oraz jednostki chorobowej.

Skuteczność

Przeżycie całkowite

W grupie pacjentów z LPS leczonych ERB mediana OS wyniosła 15,6 mies (95% CI: 10,2; 18,6).

Po okresie 31 mies. (mediana okresu obserwacji) 26,8% pacjentów pozostało przy życiu.

Przeżycie wolne od progresji choroby

W grupie pacjentów z LPS leczonych ERB mediana PFS wyniosła 2,9 mies.

W okresie obserwacji 46 miesięcy, brak progresji choroby wystąpił u 19,7% pacjentów.

Przeżycie wolne od progresji choroby po 12 tygodniach

W grupie pacjentów z LPS leczonych ERB po 12. tygodniach leczenia, nie wykazano progresji choroby u 40,8% pacjentów.

Odpowiedź na leczenie

W omawianym badaniu żaden pacjent nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie, a częściową odpowiedź osiągnął jeden chory leczony erybuliną. Około 65% pacjentów z ramienia ERB osiągnęło stabilizację choroby, a u 56% stabilizacja choroby trwała dłużej niż 11 tygodni.

Bezpieczeństwo

Zgony

W czasie badania wystąpiły 3 przypadki zgonu (4,3%) wśród pacjentów leczonych erybuliną. Zgony były spowodowane niedrożnością jelit, ogólnym pogorszeniem stanu zdrowia i wstrząsem septycznym. Zgon, który wystąpił na skutek wstrząsu septycznego został uznany za potencjalnie związany z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane (AEs, ang. *adverse events*) wystąpiły u wszystkich pacjentów przyjmujących erybulinę, z czego 95,8% AEs uznano za związane z leczeniem.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 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.

Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3 odnotowano u 62,9% pacjentów. Najczęstszym AE ≥ 3 stopnia u leczonych erybuliną była neutropenia (27,1%).

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 31,4% pacjentów z ramienia ERB.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Informacje pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Halaven wskazują na występujące działania niepożądane podczas stosowania produktu:

- bardzo często ($\geq 1/10$): zaburzenia krwi i układu chłonnego (neutropenia, leukopenia, niedokrwistość), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zwiększony apetyt), zaburzenia układu nerwowego (neuropatia obwodowa), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (duszność, kaszel), zaburzenia żołądka i jelit (nudności, zaparcia, biegunka, wymioty), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (utrata włosów), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból stawów i mięśni, ból pleców, ból kończyn), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (zmęczenie/astenia, gorączka), zwiększenie masy ciała.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*) na etapie rozszerzania wskazania rejestracyjnego dla leku Halaven o leczenie mięsaków tkanek miękkich uznał stosunek korzyści do ryzyka wynikający ze stosowania ocenianego leku za dodatni wyłącznie w populacji pacjentów z tłuszczakomięsakami. CHMP zaznaczył, że profil bezpieczeństwa erybuliny w populacji mięsaka tkanek miękkich był podobny do obserwowanego w uprzednio zatwierdzonym leczeniu raka piersi z przerzutami i nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa leku.

Biorąc pod uwagę powyższe, relacja korzyści do ryzyka w ocenianym wskazaniu została oceniona pozytywnie przez EMA.

W opinii konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania erybuliny jest niekorzystna ze względu na toksyczność ocenianej substancji.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak odnalezienia badań porównujących skuteczność erybuliny z komparatorem, tj. z BSC w omawianym wskazaniu. W ramach oceny skuteczności uwzględniono wyłącznie jedno ramię z badania NCT01327885 porównującego stosowanie ERB oraz DTIC.

Kolejnym ograniczeniem oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania erybuliny we wnioskowanym wskazaniu, jest szersza niż wnioskowana populacja, w przytoczonym badaniu. Różnice związane są zarówno z szerszym ujęciem jednostki chorobowej, jak i liczby dotychczasowych schematów leczenia u danego pacjenta:

- zgodnie z charakterystyką przedstawioną w publikacji Demetri 2017, wśród pacjentów z LPS otrzymujących erybulinę, jedynie 7 osób (10%) było wcześniej leczonych więcej niż czterema schematami chemioterapeutycznymi, zatem nie odpowiada ona w pełni populacji określonej zleceniem.
- Rozpatrywany wniosek dotyczy populacji pacjentów z tłuszczakomięsakiem umiejscowionym zaotrzewnowo. W publikacjach źródłowych nie podano informacji na temat lokalizacji nowotworu u pacjentów włączonych do badania, zatem nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie, czy wyniki badania w pełni odnoszą się do populacji zgodnej z wnioskiem.

odpowiednio dla erybuliny i dakarbazyny. W przypadku subpopulacji tłuszczakomięsaków wyniki te były jeszcze bardziej korzystne dla erybuliny.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.10.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5595.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Halaven (eribulinum) we wskazaniu: tłuszczakomięsak (ICD-10: C48), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie 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) oraz raportu nr OT.422.92.2019 Halaven (erybulina) we wskazaniu: tłuszczakomięsak (ICD-10: C48). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.