



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Halaven (erybulina)

we wskazaniu:

tłuszczakomięsak (ICD-10: C48)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.92.2019

Data ukończenia: 6 listopada 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eisai GmbH

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AI	Inhibitor aromatazy
AKL	Analiza kliniczna
ALT/WDLS	Atypowy guz tłuszczowy/wysokozróżnicowany tłuszczakomięsak
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee on Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności
CTH	Chemioterapia
DDLPS	Odróżnicowany tłuszczakomięsak
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DTIC	Dakarbazyne
DXL	Docetaksel
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ERB	Erybulina
ESMO	European Society for Medical Oncology
GCB	Gemcytabina
GIST	Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
LPS	Tłuszczakomięsak
MLS	Tłuszczakomięsak śluzowaty
MTM, STS	Mięsak tkanki miękkiej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTRK	Receptorowa kinaza tyrozynowa dla neurotrofin
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PLS	Tłuszczakomięsak pleomorficzny
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PXL	Paklitaksel
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej

RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RTH	Radioterapia
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana	11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	13
6. Analiza kliniczna	15
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	15
6.3. Wyniki.....	16
6.3.1. Analiza skuteczności	16
6.3.2. Analiza bezpieczeństwa	18
6.3.3. Komentarz i ograniczenia analizy.....	19
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	20
8. Konkurencyjność cenowa	21
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	22
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej.....	23
11. Piśmiennictwo	26
12. Załączniki.....	27
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	27
12.2. Diagram selekcji badań	28

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

16.10.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.5595.2019.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Halaven (eribulinum), roztwór do wstrzykiwań, fiolka á 0,44 mg/ml

▪ Wnioskowane wskazanie:

Tłuszczakomięsak (ICD-10: C48)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 84 dni (do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem znak PLD.46434.5595.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 16.10.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Halaven (eribulinum), roztwór do wstrzykiwań, fiołka á 0,44 mg/ml, 2ml, we wskazaniu: tłuszczakomięsak (ICD-10: C48). Kod ICD-10 wskazany w zleceniu wskazuje na umiejscowienie guza w przestrzeni zaotrzewnowej. W załączniku do zlecenia doprecyzowano, że dotychczasowe leczenie obejmowało: schematy: AI (inhibitory aromatazy), DXL+GCB (docetaksel i gemcytabina), DXL (docetaksel), trabektydyna, GCB+DTIC (gemcytabina i dakarbazyna), PXL (paklitaksel) + winorelbina.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r., produkt leczniczy Halaven nie jest refundowany w żadnym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) to heterogenna grupa bardzo rzadko występujących nowotworów wywodzących się z tkanki łącznej. Tłuszczakomięsaki (LPS, liposarcoma) stanowią 15-20% mięsaków i są najczęstszym podtypem tych nowotworów tkanek miękkich. Kliniczny obraz MTM jest podobny w licznych typach histologicznych, mimo ich znacznego zróżnicowania.

W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, najczęściej zlokalizowany podpowięziowo. Stwierdzenie położenia podpowięziowego upoważnia do wstępnego podejrzenia MTM, bez względu na rozmiary guza, a rozpoznanie może być ustalone jedynie na podstawie wyników badania mikroskopowego. Mięsaki tkanek miękkich położone nadpowięziowo mogą naciekać skórę (rzadko stwierdza się naciekanie kości, powięzi, mięśni i struktur nerwowych). Bardziej agresywne postacie MTM mogą przekraczać naturalne bariery.

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) [Rutkowski 2017].

W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (4–5 zachorowania na 100 000; około 1 000 przypadków rocznie)

Technologie alternatywne

Jako komparator dla wnioskowanej technologii rozważano leki wymieniane przez odnalezione wytyczne we wnioskowanym wskazaniu. Większość z nich jest obecnie refundowana w Polsce (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. Pod uwagę brano również pazopanib, regorafenib i larotrektytib, jednak są one zalecane w ramach leczenia innych niż tłuszczakomięsaki MTM, z kolei entrektytib nie jest dopuszczony do obrotu przez EMA.

Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto najlepszą terapią wspomagającą (BSC).

Skuteczność kliniczna

W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno randomizowane badanie trzeciej fazy porównujące skuteczność oraz bezpieczeństwo erybuliny i dakarbazyny w leczeniu pacjentów z mięsakami tkanek miękkich (NCT01327885). W badaniu wyodrębniono podgrupę chorych z tłuszczakomięsakami, a wyniki opisano w publikacji Demetri 2017.

Przy 31-miesięcznym okresie obserwacji mediana OS dla pacjentów otrzymujących ERB wyniosła 15,6 mies. (10,2–18,6 mies.). Mediana PFS wyniosła 2,9 mies. (okres trwania badania = 46 mies.), a u 40,8% pacjentów z LPS leczonych erybuliną nie wykazano progresji choroby w 12. tygodniu.

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 rokowaniem dla pacjentów w stanie uogólnienia wskazanym w opisie problemu zdrowotnego (mediana przeżycia: 12-15 mies.). Należy przy tym wziąć pod uwagę, że dane dotyczące rokowania dotyczą pacjentów z MTM, czyli szerszej grupy niż chorzy ze zdiagnozowanym tłuszczakomięsakiem, w związku z czym rokowania dla tej populacji mogą być inne.

Bezpieczeństwo

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 (AEs) 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.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt dla NFZ refundacji 4 cykli terapii (84 dni) lekiem Halaven wynosi: ████████ PLN. Lek Halaven nie jest aktualnie refundowany w żadnym wskazaniu.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych erybuliny w ramach RDTL u 50 pacjentów (maksymalna wielkość populacji oszacowana przez prof. Krzakowskiego) przez 84 dni wyniesie: ████████ brutto, uwzględniając cenę ze zlecenia MZ.

Dodatkowe informacje

Relacja korzyści do ryzyka w ocenianym wskazaniu została oceniona pozytywnie przez EMA, natomiast w opinii prof. Krzakowskiego, konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania erybuliny jest niekorzystna ze względu na toksyczność ocenianej substancji.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem znak PLD.46434.5595.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 16.10.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Halaven (eribulinum), roztwór do wstrzykiwań, fiołka á 0,44 mg/ml, 2ml

we wskazaniu: tłuszczakomięsak (ICD-10: C48). Kod ICD-10 wskazany w zleceniu wskazuje na umiejscowienie guza w przestrzeni zaotrzewnowej. W załączniku do zlecenia doprecyzowano, że dotychczasowe leczenie obejmowało: schematy: AI (inhibitory aromatazy), DXL+GCB (docetaksel i gemcytabina), DXL (docetaksel), trabektydyna, GCB+DTIC (gemcytabina i dakarbazyna), PXL (paklitaksel) + winorelbina.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r., produkt leczniczy Halaven nie jest refundowany w żadnym wskazaniu.

Produkt leczniczy Halaven jest wskazany 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 antracyklinę (chyba, że była przeciwwskazana) w leczeniu choroby zaawansowanej lub dającej przerzuty

Produkt leczniczy Halaven był przedmiotem oceny Agencji:

- w 2012 r. gdy zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji zarekomendowali 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 (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.; Rekomendacja Prezesa Agencji Technologii Medycznych nr 26/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.). jako uzasadnienie podano brak wystarczających dowodów skuteczności ocenianej interwencji w ramach wnioskowanego wskazania.
- w 2013 r. w ramach zlecenia MZ dotyczącego objęcia refundacją leku Halaven (erbuliny) w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”. Zarówno Prezes Agencji jak i RP nie rekomendowali objęcia refundacją wnioskowanej interwencji w ww. wskazaniu z uwagi na niepewność dowodów skuteczności leku przedstawionych przez wnioskodawcę oraz brak rekomendacji klinicznych zalecających tę terapię (Rekomendacja Prezesa nr 88/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.).

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) to heterogenna grupa bardzo rzadko występujących nowotworów wywodzących się z tkanki łącznej. Tłuszczakomięsaki (LPS, liposarcoma) stanowią 15-20% mięsaków i są najczęstszym podtypem tych nowotworów tkanek miękkich. Dotyczy to zarówno lokalizacji kończynowej, jak i przestrzeni zaotrzewnowej, gdzie stanowią ponad 50% wszystkich MTM. Występują zazwyczaj w 5.–7. dekadzie życia, z równą częstością u obojga płci.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, World Health Organization) wyróżnia 4 podtypy LPS:

- atypowy guz tłuszczowy/wysokozróżnicowany tłuszczakomięsak (ALT/WDLS, atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma);
- odróżnicowany tłuszczakomięsak (DDLPS, dedifferentiated liposarcoma);
- tłuszczakomięsak śluzowaty (MLS, myxoid liposarcoma);
- tłuszczakomięsak pleomorficzny (PLS, pleomorphic liposarcoma).

Epidemiologia

Rozpoznanie tych nowotworów w związku z ich heterogennością oraz rzadkim występowaniem jest często opóźnione.

W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (4–5 zachorowania na 100 000; około 1 000 przypadków rocznie) [Rutkowski 2017]. Większość MTM ma charakter nowotworów sporadycznych.

Etiologia i patogenez

Większe ryzyko zapadalności na MTM wiąże się z niektórymi zespołami uwarunkowanymi genetycznie (np. nerwiakowłókniakowatość typu NF1 i NF2, zespół Li-Fraumeni, zespół Gardnera, zespół Wernera), chorobami predysponującymi (np. przewlekły obrzęk chłonny — zespół Stewarta-Trevesa), stanami przebiegającymi z immunosupresją i czynnikami środowiskowymi (np. przebyte napromienianie lub ekspozycja na herbicydy, pestycydy, polichlorek winylu i dioksyne).

Obraz kliniczny

Anatomiczne umiejscowienie MTM stanowią: kończyny (ok. 50%), jama otrzewnowa (ok. 20%), okolica zaotrzewnowa (ok. 15%), region głowy i szyi (ok. 10%) i inne lokalizacje (ok. 5%). Kliniczny obraz MTM jest podobny w licznych typach histologicznych, mimo ich znacznego zróżnicowania.

W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, najczęściej zlokalizowany podpowięziowo. Stwierdzenie położenia podpowięziowego upoważnia do wstępnego podejrzenia MTM, bez względu na rozmiary guza, a rozpoznanie może być ustalone jedynie na podstawie wyników badania mikroskopowego. Mięsaki tkanek miękkich położone nadpowięziowo mogą naciekać skórę (rzadko stwierdza się naciekanie kości, powięzi, mięśni i struktur nerwowych). Bardziej agresywne postacie MTM mogą przekraczać naturalne bariery. Wielkość mięsaka w chwili rozpoznania często wiąże się z jego lokalizacją anatomiczną. Szczególne zainteresowanie powinien budzić krótki (kilka miesięcy) okres rozwoju zmiany o wielkości przekraczającej 10 cm lub „przyśpieszenie” wzrostu, co może świadczyć o znacznej agresywności biologicznej nowotworu.

Leczenie

Podstawą leczenia i jedyną metodą dającą szansę na wyleczenie chorego na LPS, niezależnie od podtypu, pozostaje chirurgia. Poszczególne podtypy różnią się jednak wrażliwością na radioterapię oraz chemioterapię, także wskazania do leczenia uzupełniającego oraz schematy leczenia w przypadku wystąpienia zmian przerzutowych będą inne. Lokalizacja ogniska pierwotnego choroby warunkuje różne podejścia do leczenia pacjenta.

W stadium zaawansowanym podstawą leczenia MTM jest leczenie systemowe. Możliwości leczenia systemowego MTM są nadal ograniczone i pomimo wielu badań nad nowymi cząsteczkami podstawowymi lekami stosowanymi w tym wskazaniu były i nadal pozostają antracykliny i środki alkilujące.

Badania kliniczne z nowymi lekami są w przypadku MTM trudne z powodu heterogenności tych nowotworów oraz w związku z ich rzadkim występowaniem. W ciągu ostatniego dwudziestolecia przeprowadzono wiele badań klinicznych poświęconych ocenie skuteczności różnych leków cytotoksycznych i ukierunkowanych molekularnie, w poszczególnych podtypach MTM. Kolejno zostały zbadane i dopuszczone do stosowania nowe leki w leczeniu MTM, na przykład sunitynib w mięsaku pęcherzykowym tkanek miękkich (ASPS, alveolar soft part sarcoma) czy pazopanib w innych niż nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, gastrointestinal stromal tumors) MTM, a także olaratumab+doksorubicyna (w styczniu 2019 roku EMA stwierdziła, że leczenie olaratumabem z doksorubicyną nie przedłuża życia pacjentom bardziej, niż sama terapia doksorubicyną, dlatego agencja wydała zalecenie o wycofanie z obrotu tego leku).

Nowymi chemioterapeutykami zarejestrowanymi w zaawansowanych MTM są: trabektedyna (w Polsce trabektedyna jest dostępna w ramach programu lekowego wyłącznie dla chorych na zaawansowane LPS i LMS) oraz erybulina (zarejestrowana w podtypie LPS).

W leczeniu MTM badanych było i jest wiele inhibitorów kinaz tyrozynowych oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie. Należą do nich między innymi cedyranib, tazemetostat, anlotynib, palbocycylib, entrektylib, larotrektylib, solineksor, peksidartynib oraz kryzotynib.

Rokowanie

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) [Rutkowski 2017].

U chorych na 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, PLS i 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 [Koseła-Paterczyk 2018].

Źródło: Dudzisz-Śledź 2018, Koseła-Paterczyk 2018, Rutkowski 2017

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Halaven, roztwór do wstrzykiwań, fiolka á 0,44 mg/ml, 2 ml
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XX41 Pozostałe leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	Erybulina
Wnioskowane wskazanie	Tłuszczakomięsak (ICD-10: C48)
Dawkowanie	1,23 mg/m ² p.c. w dniu 1. i 8. w cyklach co 21 dni
Droga podania	Dożylnie
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	84 dni (do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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

	<p><i>Halichondria okadaï.</i></p> <p>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.</p>
--	--

Źródło: ChPL Halaven, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	17 marca 2011, EMA W ocenianym wskazaniu: 2 maja 2016
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Leczenie produktem HALAVEN wskazane jest w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 tłuszczakomięśakiem, którzy otrzymali uprzednio terapię wykorzystującą antracykliny (chyba, że była przeciwwskazana) w leczeniu choroby zaawansowanej lub dającej przerzuty
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Halaven, zlecenie MZ

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinia ekspercka została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W toku przygotowywania niniejszego opracowania otrzymano jedną opinię od prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej. Ekspert w przesłanej opinii odniósł się do istotności wnioskowanej technologii medycznej, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		-
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		-

Jako technologie stosowane w ocenianym wskazaniu, ekspert wskazał w pierwszej linii leczenia antracykliny (doksorubicynę lub epirubicynę) w monoterapii lub w skojarzeniu z ifosfamidem, dakarbazyną i/lub cyklofosfamidem. Jako technologie stosowane w drugiej linii leczenia ekspert wskazał trabektydynę, gemcytabinę oraz docetaksel w monoterapii lub w skojarzeniu z ifosfamidem, gemcytabiną lub docetakselem w przypadku niewykorzystania tych substancji w I linii leczenia). Jako najtańszą wśród technologii stosowanych w II linii leczenia ekspert wskazał ifosfamid.

Prof. Krzakowski, jako technologię rekomendowaną i o największej skuteczności w ocenianym wskazaniu, wskazał trabektydynę.

Eksperta zapytano również o stan przed i po zastosowaniu wnioskowanej interwencji oraz o następstwa choroby, a odpowiedzi zestawiono w tabelach poniżej. Ekspert wskazał, że najbardziej dotkliwe objawy choroby zależą od umiejscowienia przerzutów, np. niewydolność oddechowa w przypadku przerzutów w płucach, ból w przypadku przerzutów w kościach, niewydolność czynnościowa w przypadku przerzutów w wątrobie.

Tabela 4. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Uzyskany stan	Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		
	Jakieś problemy z chodzeniem	X	X
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		X
	Jakieś problemy z samoopieką	X	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	X	X
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X	X
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		

Uzyskany stan	Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		X
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	X	

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Przedwczesny zgon			X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji			X
Niezdolność do pracy			X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba			X
Obniżenie jakości życia			X

¹Wg Ustawy o świadczeniach

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania erybuliny we wskazaniu: tłuszczakomięsak (ICD-10: C48), przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.10.2019. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: pacjenci z rozpoznaniem: tłuszczakomięsak.

Interwencja: erybulina we wlewie dożylnym stosowana po wcześniejszej chemioterapii.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w analizowanej jednostce chorobowej.

Typ badań: przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych, a w przypadku ich braku, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku braku odnalezienia badań z wyższych poziomów dowodów naukowych rozważono możliwość włączenia badań z niższych poziomów (badań klinicznych nierandomizowanych; badań klinicznych jednoramiennych; badań obserwacyjnych; opisów przypadków).

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo erybuliny (ERB) i dakarbazyny (DTIC) u pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich, leczonych uprzednio przynajmniej dwiema liniami systemowej chemioterapii (NCT01327885). Wyniki badania zostały opisane w publikacjach Schöffski 2016 i Demetri 2017. Ponieważ dakarbazyna nie stanowi komparatora dla ocenianej substancji, w ramach AKL opisano wyłącznie wyniki dla ramienia ERB.

Odnaleziono również dwa jednoramienne badania drugiej fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo erybuliny u pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich, jednak nie włączono ich do analizy klinicznej. 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 tłuszczakomięsakiem 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.

Poniżej przedstawiono charakterystykę uwzględnionego w AKL badania.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 6. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
NCT01327885 (Schöffski 2016,	Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe,	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> histologicznie potwierdzony mięsak tkanki miękkiej umiarkowanego lub wysokiego stopnia nasilenia, 	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Dmetri 2017) Źródło finansowania: Eisai Inc.	otwarte badanie fazy III <u>Okres obserwacji, mediana:</u> 31 mies. dla pierwszorzędnego punktu końcowego (OS) <u>Łączna populacja:</u> N=452 <u>Interwencje*:</u> ERB: erybuliny mezylan w dawce 1,4 mg/m ² **, podawany we wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu.	obejmujący histologiczne podtypy: o tłuszczakomięsak (w tym śluzowaty, odróżnicowany, okrągłokomórkowy, pleomorficzny – gładkokomórkowy) • udokumentowany zaawansowany (lokalnie nawracający, lokalnie zaawansowany i/lub przerzutowy) tłuszczakomięsak ograniczony do podtypów wymienionych powyżej; • przynajmniej dwie zastosowane linie standardowej terapii systemowej, w tym antracykliny (o ile nie były przeciwwskazane); • radiologicznie potwierdzona progresja choroby zgodna z kryteriami RECIST w trakcie lub po ostatniej terapii przeciwnowotworowej w ciągu 6 miesięcy od randomizacji. • stan sprawności ECOG 0-2. <u>Wybrane kryteria wyłączenia:</u> • leczenie przeciwnowotworowe, w tym radioterapia, leczenie cytotoksyczne, hormonalne, biologiczne i ukierunkowane molekularnie w ciągu 21 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który czas jest dłuższy) przed randomizacją; • wcześniejsze leczenie erybuliną lub dakarbazyną, bądź jej analogiem – temozolomidem; • poważna operacja w ciągu 21 dni od randomizacji; • wszelkie nowotwory złośliwe, które wymagały leczenia lub wykazały oznaki nawrotu (z wyjątkiem mięsaka tkanek miękkich, nieczerniakowego raka skóry lub histologicznie potwierdzonego całkowicie wyciętego raka <i>in situ</i>) w ciągu 5 lat przed randomizacją. <u>Liczebność grup:</u> ERB: N = 228	• przeżycie całkowite (OS); <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • PFS po 12 tygodniach (jako odsetek pacjentów bez progresji).

Skróty: ERB – erybulina, DTIC – dakarbazyna, RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, ECOG – stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby.

* W opisywanym badaniu komparatorem dla ERB była dakarbazyna, jednak nie stanowi ona komparatora w niniejszej analizie, w związku z czym nie uwzględniono ramienia DTIC w charakterystyce badania

** 1,4 mg erybuliny mezylanu odpowiada 1,23 mg erybuliny, co jest zgodne z dawkowaniem ze zlecenia MZ oraz ChPL Halaven

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki badania NCT01327885 w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, uwzględniając wyłącznie podgrupę pacjentów z rozpoznaniem tłuszczakomięsakiem oraz leczonych erybuliną.

Przeżycie całkowite

W grupie pacjentów z LPS otrzymujących ERB mediana OS wyniosła 15,6 mies. Po okresie 31 mies.(mediana) 26,8% pacjentów pozostało przy życiu. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z LPS

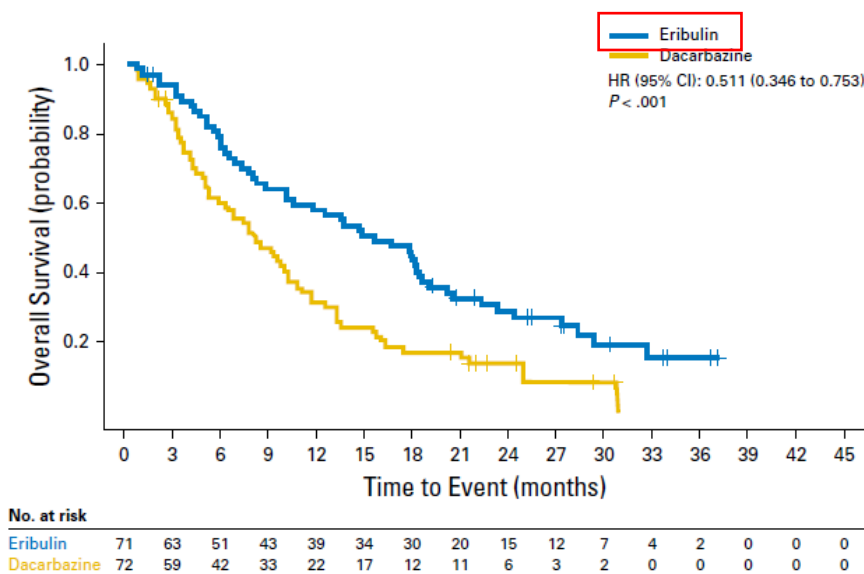
Punkt końcowy	ERB		
	Mediana okresu obserwacji	n*/N (%)	Mediana OS (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS) – subpopulacja LPS	31 mies.	52/71 (73,2)	15,6 mies. (10,2–18,6 mies.)

*liczba pacjentów, u których wystąpił zgon

Skróty: ERB – erybulina; OS – przeżycie całkowite

Na rysunku poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pacjentów z LPS.

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z LPS (Demetri 2017)



Przeżycie wolne od progresji choroby

Mediana PFS w grupie chorych z LPS leczonych ERB wyniosła 2,9 mies. Progresja wystąpiła u 80,3% pacjentów leczonych erybuliną. Poniższa tabela podsumowuje wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów z LPS (Demetri 2017)

Punkt końcowy	ERB		
	Okres trwania badania*	n**/N (%)	Mediana PFS (95% CI)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – subpopulacja LPS	46 mies.	57/71 (80,3)	2,9 mies. (bd.)

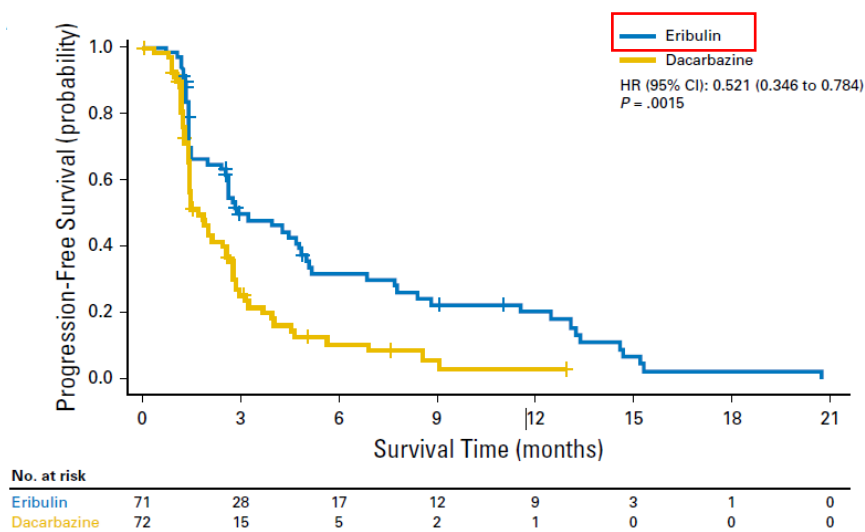
*W badaniu nie podano mediany okresu obserwacji dla PFS

**liczba pacjentów, u których wystąpiła progresja

Skróty: ERB – erybulina; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, bd. – brak danych

Rysunek poniżej przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupie chorych z LPS.

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów z LPS (Demetri 2017)



Przeżycie wolne od progresji choroby po 12 tygodniach

W publikacji Demetri 2017 odsetek pacjentów, u których nie wykazano progresji choroby w 12. tygodniu leczenia w podgrupie z LPS leczonych erybuliną wyniósł 40,8% (29 z 71 osób).

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.

6.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące częstości występowania zgonów i działań niepożądanych pochodzą z publikacji Demetri 2017 i dotyczą subpopulacji pacjentów z LPS.

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) 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.

Podsumowanie dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane w populacji pacjentów z LPS leczonych ERB (Demetri 2017)

Punkt końcowy	n/N (%)
Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem, w tym:	70/70 (100)
- łysienie	28/70 (40)
- zmęczenie	28/70 (40)
- nudności	27/70 (38,6)
Zdarzenia niepożądane (AEs) ≥ 3 stopnia, w tym:	44/70 (62,9)
- neutropenia	19/70 (27,1)
Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs)	22/70 (31,4)

Skróty: AE – zdarzenie niepożądane, SAE – poważne zdarzenie niepożądane

6.3.3. Komentarz i ograniczenia analizy

Wyniki badania NCT01327885 przedstawiono w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, uwzględniając wyłącznie podgrupę pacjentów z rozpoznaniem tłuszczakomięśakiem oraz leczonych erybuliną (71 z 228 osób, tj. 31% ramienia ERB w populacji ogólnej badania). Wyniki dla podgrupy pacjentów z tłuszczakomięśakiem (liposarcoma, LPS) pochodzą z publikacji Demetri 2017 i obejmują punkty końcowe: OS, PFS oraz PFS po 12 tyg. Zgodnie z charakterystyką przedstawioną w publikacji, wśród pacjentów z LPS otrzymujących erybulinę, jedynie 7 osób (10%) było wcześniej leczonych więcej niż czterema schematami chemioterapeutycznymi.

Niniejsze opracowanie dotyczy stosowania produktu leczniczego Halaven u pacjenta stosującego uprzednio chemioterapię, który nie był wcześniej leczony antracyklinami. Do badania opisanego w AKL byli kwalifikowani chorzy, którzy otrzymali wcześniej leczenie antracyklinami, o ile nie były one przeciwwskazane. Autorzy publikacji nie informują o odsetku pacjentów, którzy nie otrzymali uprzednio antracyklin. Jednocześnie autorzy publikacji Schoffski 2016, opisującej wyniki badania NCT01327885 dla populacji ogólnej, wskazują, że 79% pacjentów otrzymało wcześniej doksorubicynę i 6% otrzymało epirubicynę.

Rozpatrywany wniosek dotyczy pacjenta z tłuszczakomięśakiem 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.

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 rokowaniem dla pacjentów w stanie uogólnienia wskazanym w opisie problemu zdrowotnego (mediana przeżycia: 12-15 mies.). Należy przy tym wziąć pod uwagę, że dane dotyczące rokowania dotyczą pacjentów z MTM, czyli szerszej grupy niż chorzy ze zdiagnozowanym tłuszczakomięśakiem, w związku z czym rokowania dla tej populacji mogą być inne.

7. 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 nowych obawy dotyczących bezpieczeństwa leku.

Biorąc pod uwagę powyższe, relacja korzyści do ryzyka w ocenianym wskazaniu została oceniona pozytywnie przez EMA, natomiast w opinii prof. Krzakowskiego, konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania erybuliny jest niekorzystna ze względu na toksyczność ocenianej substancji.

8. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono ceny i koszty ocenianej technologii lekowej na podstawie zlecenia MZ. Lek Halaven nie jest aktualnie refundowany w żadnym wskazaniu.

Tabela 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Halaven (erybulina)

Źródła danych	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] ^A	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] ^B	Koszt 4 cykli terapii (84 dni) [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████	██████	██████████

^A rozumiana jako cena zbytu netto

^B z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt dla NFZ refundacji 4 cykli terapii (84 dni) lekiem Halaven wynosi: ██████ PLN.

Zlecenie dotyczy opakowania leku zawierającego 1 fiolkę 2 ml á 0,44 mg/ml, a więc jedna fiołka zawiera 0,88 mg erybuliny. Biorąc pod uwagę zaproponowane w zleceniu (zgodne z ChPL Halaven) dawkowanie, w ciągu planowanego okresu terapii (84 dni) pacjent otrzyma 8 podań, po 3 fiołki leku (2,64 mg erybuliny na podanie). Oznacza to, że powierzchnia ciała pacjenta wynosi 2,1m², a więc więcej niż przeciętna powierzchnia ciała człowieka, tj. 1,7m² (1,9m² dla mężczyzn i 1,6m² dla kobiet).

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

W swojej opinii prof. Krzakowski oszacował, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, wyniesie maksymalnie 50 chorych rocznie.

Tabela 11. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto 4 cykli terapii (84 dni) w populacji docelowej (50 osób) [PLN]
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych erybuliny w ramach RDTL u 50 pacjentów przez 84 dni wyniesie: ██████████ brutto, uwzględniając cenę ze zlecenia MZ.

Powyższe obliczenia można traktować jako wariant maksymalny oszacowania, ze względu na przyjęcie maksymalnej wielkości populacji docelowej wskazanej przez prof. Krzakowskiego. W obliczeniach uwzględniono również wynikającą ze zlecenia powierzchnię ciała pacjenta (2,1m²), przy czym jest ona większa niż przeciętna powierzchnia ciała człowieka, tj. 1,7m² (1,9m² dla mężczyzn i 1,6m² dla kobiet).

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Korzystano również z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.10.2019 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych oraz wytycznych organizacji odnoszących się do leczenia pacjentów z tłuszczakomięsakami (mięsakami tkanek miękkich).

W ramach niniejszego raportu opisano 3 najbardziej aktualne rekomendacje tj. PTOK 2017, NCCN 2019, ESMO 2018. Najważniejsze informacje zawarte we wspomnianych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTOK (Rutkowski 2017) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu mięsaków tkanek miękkich u dorosłych.</p> <p>Wskazana jest indywidualizacja leczenia skojarzonego chorych na mięsaki tkanek miękkich (MTM) przy przestrzeganiu następujących ogólnych zasad postępowania [II, A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTM w stopniu zaawansowania IA (niski stopień złośliwości, położenie powierzchowne, wielkość ≤ 5 cm) według klasyfikacji TNM - wyłącznie leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym; • MTM w stopniach zaawansowania IB, IIA, IIB, IIC - radykalne leczenie chirurgiczne i uzupełniająca RTH przed- lub pooperacyjną; • MTM w stopniu III, M0 - prospektywne badania kliniczne (optymalnie z zastosowaniem CTH i RTH przedoperacyjnej) lub indywidualizowane leczenie skojarzone; • MTM w IV stopniu zaawansowania (N1, M1) - rozpoczynanie leczenia od CTH, a w przypadku uzyskania odpowiedzi i przy policzalnych przerzutach (możliwych do wycięcia) radykalizacja postępowania (radykalne wycięcie zmiany pierwotnej w skojarzeniu z CTH i miejscowe leczenie przerzutów). <p>Podstawą standardowej CTH pierwszej linii są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) [I, A] +/- olaratumab (przeciwciało anti-PDGFR-alfa) [I, B]. Aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel, trabektedyna, erybulina oraz pazopan b (MTM inne niż tłuszczakomięsaki) w ramach drugiej linii leczenia.</p> <p>Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM [II, B] np. taksoidy - naczyniakomięsak; gemcytabina +/- docetaksel - mięśniakomięsak gładkokomórkowy; trabektedyna - tłuszczakomięsak, [I, A]. Obiecujące wyniki badań rejestracyjnych, odpowiednio, III i II fazy z losowym doбором chorych, wskazują na aktywność erybuliny w zaawansowanych tłuszczakomięsakach [I, B] oraz olaratumabu w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu I linii zaawansowanych MTM [IB]. Dla erybuliny wykazano poprawę przeżyć całkowitych w porównaniu z dakarbazyną (mediana 13,5 v. 11,5 miesiąca) w grupie chorych na zaawansowane tłuszczakomięsakach i mięśniakomięsakach gładkokomórkowych po niepowodzeniu przynajmniej 2 linii leczenia systemowego, przy czym korzyść z terapii dotyczyła przede wszystkim chorych na tłuszczakomięsaki.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją,</i></p> <p><i>II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru),</i></p> <p><i>III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce,</i></p> <p><i>B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2019 v. 4.2019 (amerykańskie)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (STS).</p> <p>W ramach leczenia zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich zalecane są schematy (o ile nie wskazano inaczej siła wszystkich zaleceń to 2A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapii skojarzonej: AD (doksorubicyna + dakarbazyna), AIM (doksorubicyna + ifosfamid + mesna), MAID (mesna + doksorubicyna + ifosfamid + dakarbazyna), Ifosfamid + epirubicyna + mesna, gemcytabina + docetaksel, gemcytabina + winorelbina, gemcytabina + dakarbazyna. • monoterapii: doksorubicyna, ifosfamid, epirubicyna, gemcytabina, dakarbazyna, doksorubicyna liposomalna, regorafenib, larotrektylib i entrektylib (mięśaki z genami NTRK+) <ul style="list-style-type: none"> ○ w ramach terapii paliatywnej: temozolomid, winorelbina, erybulina [zalecenia z siłą 1 w leczeniu tłuszczakomięsaków, 2A w przypadku innych STS], trabektedyna, pazopanib, <p>Skuteczność monoterapii erybuliny i dakarbazyny porównywano u 452 pacjentów z zaawansowanymi STS w badaniu III fazy, gdzie mediana OS wyniosła 13,5 miesiąca i 11,5 miesiąca odpowiednio dla erybuliny i dakarbazyny. W przypadku subpopulacji tłuszczakomięsaków wyniki te były jeszcze bardziej korzystne dla erybuliny, dlatego rekomendacja w przypadku leczenia tego typu mięsaków jest silniejsza.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</i></p> <p>2A <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p>ESMO 2018 (europejskie)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (STS).</p> <p><u>Zalecenia terapeutyczne dla pacjentów z zaawansowanymi STS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem I rzutu jest standardowa chemioterapia, która opiera się na antracyklinach [I, A]. Terapia skojarzona ifosfamidu w połączeniu z antracyklinami może być leczeniem z wyboru, szczególnie w podtypach nowotworów wrażliwych na ifosfamid, gdy szansa odpowiedzi na leczenie jest potencjalnie wysoka, a stan sprawności pacjenta dobry [I, B] • Opcją jest terapia skojarzona doksorubicyny z przeciwciałem anti-PDGFRα - olaratumabem [II, C]; • Połączenie gemcytabiny z docetaksemem nie jest generalnie zalecane jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym STS [I, D]; • Imatinib jest standardową terapią medyczną u pacjentów z włókniakomięśakiem guzowatym skóry [III, A]; • Trabektedyna jest opcją w II i dalszych liniach leczenia zaawansowanych, wcześniej leczonych STS [I, B]; • Pazopanib jest opcją w leczeniu nieadipogennych (niezwiązanych z komórkami tłuszczowymi) STS [I, B]; • Erybulina jest opcją u pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi [II, A]; • Kombinacja dakarbazyny i gemcytabiny lub gemcytabiny/docetakselu jest opcją u pacjentów leczonych wcześniej doksorubicyną [II, B]; • Regorafenib jest opcją u pacjentów z zaawansowanym, nieadipogennym STS leczonych wcześniej doksorubicyną [II, C]; • Istnieją niepotwierdzone dowody działania kilku innych molekularnych leków celowanych (m. in. kryzotylibu, sunitynylibu czy cedyranibu) [IV, C]. <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I <i>Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędów) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p>II <i>Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p>III <i>Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p>IV <i>Retrospektywne badania kohortowe</i></p> <p>V <i>Badania z grupą kontrolną, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A <i>Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p>B <i>Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany.</i></p> <p>C <i>Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), rekomendacja opcjonalna.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>D Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności, generalnie niezalecana interwencja</i></p> <p><i>E Mocne dowody przeciwko skuteczności, zawsze niezalecana interwencja</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak wsparcia finansowego do zdeklarowania</i></p>

Skróty: ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, CTH - chemioterapia, RTH- radioterapia, MTM/STS - mięsaki tkanek miękkich (ang. soft tissue sarcomas),

Opisane wytyczne wskazują, że nie ma obecnie konsensusu co do konkretnego schematu leczenia po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich (MTM). W przypadku subpopulacji tłuszczakomięsaków (LPS), w drugiej i dalszych liniach leczenia, jako opcję wytyczne wymieniają erybulinę lub trabektydynę. W leczeniu paliatywnym wymieniany jest również pazopanib, temozolomid lub winoreblina (NCCN 2019), przy czym wytyczne ESMO 2019 zalecają pazopanib w leczeniu nieadipogennych mięsaków tkanek miękkich (innych niż tłuszczakomięsaki).

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Jako komparator dla wnioskowanej technologii rozważano leki wymieniane przez odnalezione wytyczne we wnioskowanym wskazaniu. Większość z nich jest 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 biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej, a więc należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne.

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 MTM. 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.

Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto najlepszą terapią wspomagającą (BSC).

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
Demetri 2017	Demetri G.D. et al., Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Dacarbazine, <i>J Clin Oncol</i> 35:3433-3439
Kawai 2017	Kawai A., et al., Phase 2 study of eribulin in patients with previously treated advanced or metastatic soft tissue sarcoma, <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> , 2017, 47(2) 137–144
Kobayashi 2019	Kobayashi E., et al., Interim results of a real-world observational study of eribulin in soft tissue sarcoma including rare subtypes, <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> , 2019, 1–9
Nakamura 2019	Nakamura T., et al., The clinical outcome of eribulin treatment in Japanese patients with advanced soft tissue sarcoma: a Tokai Musculoskeletal Oncology Consortium study, <i>Clinical & Experimental Metastasis</i> (2019) 36:343–350
Schöffski 2011	Schöffski P., et al., Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes, <i>Lancet Oncol</i> 2011; 12: 1045–52
Schöffski 2016	Schöffski P., et al., Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial, <i>Lancet</i> . 2016; (published online Feb 10.)
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2018	Casali P.G., et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv51–iv67, 2018
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissue Sarcoma, version 4.2019 – September 12, 2019
PTOK 2017 (Rutkowski 2017)	Rutkowski P, Ługowska I, Fijuth J et al. Soft tissue sarcomas in adults. <i>Oncol Clin Pract</i> 2017; 13: 181–201
Pozostałe publikacje	
ChPL Halaven	Charakterystyka Produktu Leczniczego Halaven (eribulinum)
Dudzisz-Śledź 2018	Dudzisz-Śledź M, Rogala P. Advances in systemic treatment of advanced soft tissue sarcomas. <i>Oncol Clin Pract</i> 2018; 14
EMA 23.01.2019	https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/no-new-patients-should-start-treatment-lartruvo-after-study-shows-cancer-medicine-does-not-prolong_en.pdf (dostęp: 6.11.2019)
EPAR Halaven	EPAR dla leku Halaven
Koseła-Paterczyk 2018	Koseła-Paterczyk H, Wągródzki M. Liposarcoma — spectrum of disease. <i>Oncol Clin Pract</i> 2018

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 29.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search eribulin	611
2	Search erybulin	0
3	Search Halaven	618
4	Search liposarcoma	6946
5	Search "adipocytic sarcoma"	8
6	Search ((eribulin) OR erybulin) OR Halaven	618
7	Search (liposarcoma) OR "adipocytic sarcoma"	6949
8	Search (((eribulin) OR erybulin) OR Halaven)) AND ((liposarcoma) OR "adipocytic sarcoma")	49

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 29.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp eribulin/	2143
2	eribulin.ab,kw,ti.	1397
3	Halaven.ab,kw,ti.	92
4	exp liposarcoma/	7682
5	liposarcoma.ab,kw,ti.	6867
6	"adipocytic sarcoma".ab,kw,ti.	17
7	1 or 2 or 3	2218
8	4 or 5 or 6	9432
9	7 and 8	177

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 29.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(eribulin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	320
2	(halaven):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16
3	(liposarcoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	219
4	MeSH descriptor: [Liposarcoma] explode all trees	28
5	adipocytic sarcoma	9
6	#1 OR #2	321
7	#3 OR #4 OR #5	224
8	#6 AND #7	32

12.2. Diagram selekcji badań

