



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 138/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.

w sprawie oceny leku Halaven (erybulina) we wskazaniu [REDACTED]

Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Halaven (erybulina) we wskazaniu [REDACTED]

[REDACTED]. Lek ma być finansowany w ramach programu lekowego [REDACTED]

Przeznaczony dla pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Lek ma być dostępny dla pacjenta bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Uzasadnienie

Wskazane przez wnioskodawcę badania to jedno wieloośrodkowe, niezaślepienie, porównujące bezpośrednią efektywność kliniczną erybuliny z leczeniem z wyboru lekarza, po zastosowaniu najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Grupę kontrolną rejestracyjnego badania [REDACTED] stanowili chorzy otrzymujący leczenie z wyboru lekarza, na które składały się różne rodzaje terapii, wykorzystujące różne leki, co utrudnia ocenę efektywności erybuliny w stosunku do konkretnych schematów leczenia, stosowanych w polskiej praktyce klinicznej. Wyniki pochodzące z badań bez randomizacji mają ograniczoną wiarygodność, a także populacja w nich uczestnicząca nie jest w pełni zgodna z przedstawionym programem lekowym. W ocenie niezależnej nie wykazano znamiennej różnicy na korzyść erybuliny w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji. Badanie wykazało wyższe odsetki niepożądanych działań w ramieniu erybuliny. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiej Unii Onkologii nie wymieniono erybuliny ani nie wskazano schematów stosowanych powyżej II linii leczenia. NICE nie rekomenduje stosowania erybuliny zgodnie ze wskazaniem w leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii dla zaawansowanej postaci choroby. Wskazuje na konieczność przeprowadzenia dodatkowego badania dotyczącego jakości życia pacjentów. Lek nawet po zastosowaniu RSS nie jest efektywny kosztowo.

Przedmiot wniosku



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

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 wnioskowanej technologii medycznej

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 (ERB) 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.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród komparatorów należy rozważyć stosowanie refundowanych w Polsce leków przeciwnowotworowych, w tym winorelbiny, gemcytabiny oraz ponowne zastosowanie taksanów (paklitaksel, docetaksel) i antracyklin (doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna). Decetaksel, paklitaksel, doksorubicyna (konwencjonalna oraz liposomalna), gemcytabina i winorelbina wymieniane są w rekomendacjach oraz przez ekspertów klinicznych jako zalecane do stosowania w miejscowo zaawansowanym oraz przerzutowym raku piersi w monoterapii lub w schematach dwu i trójlekowych. Stanowią one interwencje refundowane w Polsce w tym wskazaniu. Wymieniana również [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.

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 (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]

Grupę kontrolną rejestracyjnego badania [redacted] stanowili chorzy otrzymujący leczenie z wyboru lekarza, na które składały się różne rodzaje terapii wykorzystującej różne leki co utrudnia wnioskowanie na temat efektywności erybuliny w stosunku do konkretnych schematów leczenia stosowanych w polskiej praktyce klinicznej (brak jest jednoznacznie wskazanych przez wytyczne postępowania klinicznego schematów postępowania na tym etapie leczenia). Wyniki pochodzące z

badan 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: OS95%CI= 13,1 [11,8; 14,3] dla ERB i 10,6 [9,3; 12,5] dla TPC, HR95%CI =0,81 [0,66; 0,99], p=0,041;
- statystycznie istotne wydłużenie mediany całkowitego czasu przeżycia (mediana, mies.) w analizie drugiej: OS95%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: PFS95%CI= 3,7 [3,6; 3,7] dla ERB i 2,2 [2,0; 2,6] dla TPC, HR=0,76 [0,64; 0,90], p=0,002, natomiast w ocenie niezależnej wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej;

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

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

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

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

Skuteczność praktyczna

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

Bezpieczeństwo stosowania

Oceny bezpieczeństwa erybuliny (ERB) w porównaniu do terapii lekami przydzielonymi przez lekarza (TPC) dokonano w oparciu o niezaślepienie RCT [redacted] w grupie chorych zrandomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ERB lub TPC (populacja mITT) oraz na podstawie [redacted] wielośrodkowych 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 zdarzeniami niepożdanymi 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 niepożdanymi 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 [redacted]

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

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego



Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

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

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

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych 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)”, lipiec 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

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