



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 35/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.

w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne 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”.

Uzasadnienie

Erybulinę (Halaven) oceniono tylko w jednym, niezaślepionym badaniu, w którym porównywano ją z tzw. Terapią z wyboru lekarza, w której znajdowały się także leki o mniejszej skuteczności w zaawansowanym raku sutka (gemcytabina lub ponownie stosowane antracykliny i taksoidy). W niezależnej ocenie nie było statystycznie istotnych różnic dla przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnika tzw. obiektywnych korzyści klinicznych (obiektywne odpowiedzi i stabilizacja choroby). Leczenie erybuliną wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, w tym poważnych (leukopenia, neuropatia). Korzyści związane ze stosowaniem erybuliny są więc niepewne i przeważane przez istotne działania niepożądane. Lek jest około 8-15 razy droższy niż stosowane obecnie w zaawansowanym raku sutka (winorelbina i kapecytabina).

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wydania stanowiska Rady Przejrzystości w przedmiocie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania 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”.



Problem zdrowotny

Mianem miejscowo zaawansowanego raka piersi określa się obszerną i niejednorodną grupę zmian. Należą do niej przypadki raka piersi bez obecności przerzutów do narządów odległych, o zróżnicowanym obrazie klinicznym oraz różnej dynamice procesu. Od wczesnego raka piersi różnią się gorszym (choć odmiennym dla różnych postaci) rokowaniem oraz inną sekwencją i wyborem stosowanych metod leczenia skojarzonego. Opisywana grupa chorych należy do III stopnia zaawansowania wg systemu TNM; odsetek bezobjawowych przeżyć pięcioletnich w tej grupie szacuje się na 40%. W przypadku wystąpienia przerzutów (IV stopień zaawansowania klinicznego) odsetek bezobjawowych przeżyć pięcioletnich szacuje się na 10%.

Liczebność populacji chorych na raka piersi, w której stosuje się III lub dalszą linię terapii, Agencja oszacowała na ok. 400 osób rocznie. Nie były dostępne dane pozwalające oszacować, w jakim odsetku tej populacji jest obecnie i będzie w przyszłości stosowana erybulina.

Opis ocenianego świadczenia

Erybulina jest inhibitorem dynamicznej niestabilności mikrotubul, niebędącym pochodną taksanową, należącym do klasy halichondrynowych leków przeciwnowotworowych. Produkt leczniczy Halaven został zarejestrowany w procedurze centralnej w marcu 2011 r. i zawiera erybulinę w postaci mezylanu erybuliny. Zalecana dawka erybuliny w postaci gotowego do użycia roztworu wynosi 1,23 mg/m² pc. (co odpowiada 1,4 mg/m² pc. mezylanu erybuliny), którą należy podać dożylnie w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu.

Wskazanie zarejestrowane odpowiada wskazaniu rozpatrywanemu, dodatkowo Charakterystyka Produktu Leczniczego zawiera informację, że poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin oraz taksanów, chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania.

Alternatywne świadczenia

Według większości odnalezionych wytycznych międzynarodowych brak jest standardów co do postępowania u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub przerzutami poddanych drugiej lub dalszym liniom leczenia. Najczęściej wskazywane substancje czynne, które potencjalnie mogą być komparatorami dla erybuliny we wnioskowanym wskazaniu, to: kapecytabina, winorelbina oraz gemcytabina (rzadziej). Według polskiego eksperta klinicznego w Polsce, w rozpatrywanym wskazaniu, najczęściej stosowane są winorelbina i kapecytabina, a u chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii stosowane jest postępowanie objawowe.

Kapecytabina i winorelbina, jak również gemcytabina, są w Polsce refundowane w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Skuteczność kliniczna

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję odnaleziono jedno badanie kliniczne III fazy dotyczące stosowania erybuliny u pacjentów z rakiem piersi EMBRACE – NCT00388726, którego wyniki zostały opublikowane (Cortes 2011). Jest to badanie na którym oparto rejestrację erybuliny we wnioskowanym wskazaniu zarówno na terenie UE (EMA) jak i na terenie USA (FDA).

W badaniu EMBRACE u pacjentek z grupy przyjmującej erybulinę, w porównaniu do grupy przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC – *treatment of physician's choice*), zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie mediany całkowitego przeżycia pacjentów: 13,1 vs 10,6 m-ca, HR=0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), p=0,041; natomiast różnice zaobserwowane w medianie czasu przeżycia wolnego od progresji, według niezależnego przeglądu, nie osiągnęły istotności statystycznej: 3,7 vs 2,2 m-ca, HR=0,87 (95% CI: 0,71; 1,05), p=0,137. Ponadto zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych: 12% vs 5%, p=0,002, nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w czasie trwania odpowiedzi: 4,2 vs 6,7, p=0,159.

W pracach przeglądowych wskazuje się na pewne ograniczenia interpretacji wyników badania EMBRACE ze względu nietypowe ramię kontrolne, tj. inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC), zamiast jednego środka lub schematu chemioterapii.

W rejestrach badań klinicznych odnaleziono informacje o zakończeniu badania III fazy NCT00337103, porównującego erybulinę z kapecytabiną, w którym oceniano między innymi wpływ leczenia na jakość życia pacjentek, jednak wyniki tego badania nie są jeszcze dostępne.

Bezpieczeństwo stosowania

Do głównych objawów toksyczności związanej ze stosowaniem erybuliny należą hematologiczne (neutropenia) i neurologiczne (neuropatia obwodowa) zdarzenia niepożądane.

W badaniu EMBRACE u pacjentek z grupy przyjmującej erybulinę w porównaniu do grupy przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC) zaobserwowano statystycznie częstsze występowanie: zmęczenia: 29% vs 19%, OR=1,74, p=0,0033; neutropenii: 52% vs 30%, OR=2,55, p<0,0001; leukopenii, 23% vs 11%, OR=2,34, p=0,0001; natomiast rzadsze występowanie erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej: 1% vs 14%, OR=0,09, p<0,0001. Zaobserwowano również częstsze występowanie złożonego punktu końcowego określonego jako neuropatia obwodowa: 35% vs 16% (brak informacji odnośnie istotności statystycznej).

Według autorów badania EMBRACE działaniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia występującymi częściej w grupie przyjmującej erybulinę były: neutropenia, leukopenia i neuropatia obwodowa (nie podano istotności statystycznej różnic). Ponadto, zgodnie z informacjami zawartymi w rekomendacji HAS (2012), w badaniu EMBRACE częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. i 4. w grupie przyjmującej erybulinę była wyższa (stopień 3: 36,2% i stopień 4: 27,2%) niż w grupie leczonej TPC (stopień 3: 34,0% i stopień 4: 10,5%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Podmiot odpowiedzialny nie odpowiedział na prośbę Agencji o przedstawienie analizy własnej. Za zgodą Ministra Zdrowia ocenę ekonomiczną ograniczono do przeglądu analiz opublikowanych. Informacje dotyczące oceny ekonomicznej stosowania erybuliny w rozpatrywanym wskazaniu odnaleziono w rekomendacji SMC i w raporcie ERG (*Evidence Review Group*) dla NICE – w obu przypadkach dane pochodziły z krytycznej weryfikacji analiz przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny (analiz niepublikowanych). Analiza przedstawiona przez SMC wnioskodawcę została oceniona jako niewystarczająco wiarygodna, natomiast w raporcie ERG stwierdzono, że wartość ICER w analizie podmiotu odpowiedzialnego została niedoszacowana; wg własnych oszacowań ERG dodatkowy koszt zyskanego QALY przy zastąpieniu erybuliną innych terapii (TPC) wynosi ok. 61,8 tys. £ (w warunkach brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej).

Agencja oszacowała koszt miesięcznej terapii erybuliną na ██████████ zł. Dla porównania, koszt miesięcznej terapii kapecytabiną oszacowano na 2,3 tys. zł, a winorelbiną – na 1,2 tys. (i.v.) i 4,3 tys. (p.o.) zł.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Za zgodną Ministra Zdrowia, ocenę wpływu na budżet refundacji erybuliny ograniczono do pozyskania danych NFZ, dotyczących wielkości populacji i finansowania przedmiotowej technologii medycznej w latach 2009-2011. Narodowy Fundusz Zdrowia nie udostępnił jednak Agencji wspomnianych danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

W polskich zaleceniach PTOK/PUO 2011 (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r.) nie odniesiono się do erybuliny ani nie wskazano schematów powyżej II linii leczenia. Według zaleceń „Stosowanie chemioterapii kolejnych linii (III i następne) wydaje się uzasadnione jedynie u chorych, u których pod wpływem wcześniejszego leczenia uzyskano długotrwałą obiektywną odpowiedź lub długotrwałą stabilizację, bez istotnych klinicznie niepożądanych działań. Wybór schematu leczenia (...) powinien się opierać na ocenie stanu ogólnej sprawności, zasięgu i tempa progresji nowotworu, przebytych i współistniejących chorób i ich leczenia oraz rodzaju wcześniej stosowanej chemioterapii”.

Spośród pozostałych 7 odnalezionych rekomendacji klinicznych pozytywne wobec stosowania erybuliny w przedmiotowym wskazaniu są: amerykańska (NCCN 2012) i kanadyjska (*Health Canada* 2012), wskazujące na wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów i korzystny stosunek korzyści do ryzyka w grupie przyjmującej erybulinę, a także niemiecka (G-BA 2012), wskazująca na dodatkowe

korzyści erybuliny względem komparatorów. Należy jednak zwrócić uwagę, że rekomendacja organu doradczego dla G-BA, tj. IQWiG 2012, była negatywna, ze względu na brak wartości dodanej i za mało danych o działaniach niepożądanych erybuliny. Europejska rekomendacja ESMO 2011 jest pozytywna z ograniczeniami – rekomenduje erybulinę u pacjentów z brakiem ekspresji receptorów hormonalnych przy równoczesnym wskazaniu na brak standardów poza I linią leczenia. Negatywne rekomendacje francuska *Prescrire* 2011 i angielska NICE 2012 zwracają uwagę m.in. na mniej korzystny profil bezpieczeństwa erybuliny w porównaniu do TPC.

Na 4 odnalezione rekomendacje finansowe, 3 rekomendacje są negatywne: angielskie NICE 2012 i ELMMB 2012 oraz szkocka SMC 2012, głównie ze względu na małą wiarygodność analizy ekonomicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny. Francuska rekomendacja HAS 2012 jest pozytywna; zwrócono w niej jednak uwagę na konieczność szczególnej obserwacji pacjentów leczonych erybuliną.

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

.....
[Redacted signature block]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-24/2011, „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”, czerwiec 2012.