



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-24/2011

Warszawa, czerwiec 2012

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM:

[Redacted]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[Redacted]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione.

[Redacted]

Zastosowane skróty:

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

1yOS (1 year overall survival rate) – jednoroczne przeżycie

ADR (adverse drug reaction) – działania niepożądane

bd – brak danych

CBR (clinical benefit rate) - odsetek korzyści klinicznych

CR (complete response) – całkowita odpowiedź

DoR (duration of response) – czas trwania odpowiedzi

OR (overall response) – odpowiedź na leczenie

ORR (objective response rate) - odsetek odpowiedzi obiektywnych

OS (overall survival) – całkowity czas przeżycia

PFS (progression-free survival) – przeżycie wolne od progresji

PR (partial response) - częściowa odpowiedź

PS (progression disease) – progresja choroby

QL (quality of life) – jakość życia

SD (stable disease) – stabilizacja choroby

TPC (treatment of physician's choice) - inne leczenie wybrane przez lekarza

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	12
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	12
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	12
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	12
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	14
2.3.1. Interwencje	14
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	14
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	15
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek.....	15
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	15
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	15
2.3.2. Komparatory	16
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	16
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	16
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w	16
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie	16
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z	17
dokonywaną oceną.....	17
3. Opinie ekspertów	18
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	19
4.1. Rekomendacje kliniczne	19
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	22
5. Finansowanie ze środków publicznych	23
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	24
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	25
6.1. Analiza kliniczna	25
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	25
6.1.2. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych.....	25
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej	26
6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna.....	26
6.1.3.1.1. Informacje ze skróconej analizy klinicznej.....	26
6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje.....	27

6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	29
6.1.3.2.1.	Informacje ze skróconej analizy klinicznej.....	29
6.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	30
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	31
6.2.1.	Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych).....	31
6.2.1.1.	Inne odnalezione informacje.....	31
7.	Podsumowanie.....	32
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	32
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	32
8.	Piśmiennictwo	35

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 11.12.06
MZ-PLA-460-12509-64/GB/11

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 12.06.30

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

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

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

-

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

-

Data sporządzenia wniosku

-

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

-

Wnioskowana technologia medyczna:

erybulina (Halaven®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

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

Wnioskodawca (pierwotny):

Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

Pełnomocnictwo na terenie Polski (od. 31.05.2012 r.):

Valeant Polska Sp. z o.o. (członek grupy ICN Polfa Rzeszów S.A i Valeant Pharmaceuticals International Inc)
ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

Podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. Accord Healthcare Limited: Capecitabine Accord (kapecytabina), Gemcitabine Accord (gemcytabina)
 2. Actavis Group PTC ehf.: Gembin (gemcytabina), Gitrabin (gemcytabina), Vinorelsin (winorelbina)
 3. BMM PHARMA AB: Vinorelbin Lefarm (winorelbina)
 4. Caduceus Pharma Ltd.: Gemcitabine Caduceus Pharma (gemcytabina)
 5. Cancernova GmbH Onkologische Arzneimittel: Gemcitabin Cancernova (gemcytabina)
 6. CELON PHARMA Sp. z o.o.: Gemcel (gemcytabina)
 7. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG: Gemsol (gemcytabina), Gemcitabin-Ebewe (gemcytabina), Gemliquid (gemcytabina), Vinorelbin-Ebewe (winorelbina)
 8. Egis Pharmaceuticals PLC: Dercin (gemcytabina), Gemcitabine EGIS (gemcytabina)
 9. Eli Lilly Nederland B.V.: Gemzar (gemcytabina)
 10. Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.: Gemcit (gemcytabina)
 11. Hospira UK Limited: Gemcitabine Hospira (gemcytabina), Vinorayne (winorelbina)
 12. ICN Polfa Rzeszów S.A.: Gemcitin (gemcytabina)
 13. KRKA: Capecitabine Krka (kapecytabina)
 14. Lek Pharmaceuticals d.d.: Gemcitabine Sandoz (gemcytabina)
 15. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH: Gemcitabine medac (gemcytabina), Navirel (winorelbina)
 16. Mylan S.A.S.: Gemcitabine Mylan (gemcytabina)
 17. Pharma-Data Ltd: Gemcitabine Pharma-Data (gemcytabina)
 18. Pharma-Data Ltd: Gemcitabine Pharma-Data (gemcytabina)
 19. Pierre Fabre Medicament: Navelbine (winorelbina)
 20. RATIOPHARM GMBH: Gemcitabin-ratiopharm (gemcytabina)
 21. Roche Registration Ltd.: Xeloda (kapecytabina)
 22. Sandoz GmbH: Neocitec (winorelbina), Gemaxibin (gemcytabina)
 23. Sigillata Ltd: Gemalata (gemcytabina), Getmisi (gemcytabina)
 24. STADA Arzneimittel AG: Gemstad (gemcytabina)
 25. Strides Arcolab International Limited: Vinorelbine Strides (winorelbina)
 26. SymPhar Sp. z o.o.: Symtabin (gemcytabina)
 27. TEVA Pharma B.V: Capecitabine Teva (kapecytabina), Gemcitabine Teva (gemcytabina), Gemciteva (gemcytabina), Vinorelbine Teva (winorelbina)
 28. VIPHARM S.A.: Gemcitabine Vipharm (gemcytabina), Vinorelbine Vipharm (winorelbina)
 29. Zakłady Farmaceutyczne Polfa Łódź S.A.: Gemcitabine Polfa Łódź (gemcytabina)
 30. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.: Gemcitabine Polpharma (gemcytabina), Vinorelbine Polpharma (winorelbina)
-

2. Problem decyzyjny

W dniu 06.12.2011 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 05.12.2011 r., pismo znak MZ-PLA-460-12509-64/GB/11, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 31e ust. 2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w związku z wnioskiem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, „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**”. Termin wydania rekomendacji **30 czerwca 2012 r.**

W dniu 13.01.2012 r. pismem znak AOTM-OT-431-24(2)/TI/2011 wystąpiono do podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Halaven (erybulina), firmy Eisai Europe Limited, z prośbą o przekazanie analiz HTA, tekstów publikacji, informacji o refundacji w innych krajach oraz o cenie preparatu.

Ze względu na brak odpowiedzi, w dniu 27.03.2012 r. (pismo znak AOTM-OT-431-17(9)/KO/2011) wystąpiono do Ministerstwa Zdrowia o ograniczenie zakresu analiz do: analizy efektywności klinicznej bezpieczeństwa, przeprowadzonej w oparciu o wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych, rekomendacji klinicznych i finansowych, stanowisk eksperckich oraz danych NFZ, dotyczących wielkości populacji i finansowania przedmiotowych technologii medycznych w latach 2009-2011 (o ile zostaną przekazane przez Fundusz).

W piśmie z dnia 18.04.2012 znak MZ-PLA-460-144443/GB/2012 Ministerstwo Zdrowia zaakceptowało zaproponowany przez Agencję sposób realizacji zlecenia.

W dniu 17.05.2012 r. pismem znak AOTM-OT-431-24(20)/TI/2011 wystąpiono do dystrybutora preparatu Halaven na Europę Środkową i Wschodnią, firmy PharmaSwiss Sp. z o.o. (porozumienie między podmiotami zawarte w kwietniu 2012 r. - <http://www.eisai.com/news/enews1215pdf.pdf>) - z prośbą o podanie ceny preparatu, informacji o refundacji w innych krajach oraz liczbie pacjentów przyjmujących preparat. W dniu 31.05.2012 r. otrzymano pismo znak MA/09/05/2012 od firmy Valeant Polska Sp. z o.o. (członek grupy ICN Polfa Rzeszów S.A i Valeant Pharmaceuticals International Inc), właściciela firmy PharmaSwiss, informujące, iż z dniem 31 maja 2012 firma Valeant Polska Sp. z o.o. otrzymała od Eisai Europe Limited pełnomocnictwo do reprezentowania przed wszystkimi urzędami administracji państwowej oraz innymi instytucjami państwowymi w sprawach dotyczących ustalenia cen urzędowych oraz procedur refundacyjnych dla produktu leczniczego erybulina (Halaven) na terenie RP. W piśmie przekazano informacje o cenie erybuliny i refundacji w innych krajach.

Po trzykrotnym wystąpieniu do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o dane: AOTM-OT-431-17(3)/JC/2011 z dnia 12.01.2012 r., AOTM OT-431-17(5)/JC/2011 z dnia 20.02.2012 r., AOTM-OT-431-17(10)KSE/2011 z dnia 30.03.2011 r., w dniu 12.04.2012 r. otrzymano odmowę przekazania danych przez NFZ (pismo znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0131/W/092/19/TC z dnia 11.04.2012 r.). Narodowy Fundusz Zdrowia podał następujące uzasadnienie.

„Udostępniać dane przetwarzane w ramach systemu RUM-NFZ może wyłącznie administrator tych danych, czyli Minister Zdrowia albo inny upoważniony przez niego podmiot. W związku z powyższym w świetle aktualnych przepisów prawnych w celu udostępnienia danych proszę wystąpić do Ministra Zdrowia.”

W dniu 19.04.2012 r. Agencja wystosowała pismo do Ministra Zdrowia (znak AOTM-RP-073-26(1)/JP/2012) z prośbą o zgodę na udostępnianie przez NFZ danych Prezesowi AOTM.

W dniu 21.05.2012 r. ponownie zwrócono się do NFZ z ponowną prośbą o dane (pismo zna AOTM-OT-431-24(22)/AKP/2011). Do dnia 08.06.2012 r. nie otrzymano odpowiedzi.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej

Rak sutka, C-50 wg klasyfikacji ICD-10.

Mianem miejscowo zaawansowanego raka piersi określa się obszerną i niejednorodną grupę zmian. Należą do niej przypadki o zróżnicowanym obrazie klinicznym oraz różnej dynamice procesu. Od wczesnego raka piersi różni 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 (Tabela 1). Określenie miejscowo zaawansowanego raka piersi obejmuje przypadki bez obecności przerzutów do narządów odległych (M0) (Kornafel 2011)

Tabela 1. Miejscowo zaawansowany rak piersi w klasyfikacji TNM (wg Kornafel 2011)

stopień zaawansowania	guz (T)	węzły chłonne (N)
IIIA	T3 T każde	N1 N2
IIIA	T3	N1-2
IIIB	T4a,b,c,d	N0-2
IIIC	T każde	N3

Epidemiologia

Według danych literaturowych szacuje się, że w Polsce żyje około 55 000 kobiet z rozpoznaniem raka gruczołu piersiowego. U mężczyzn jest to nowotwór wyjątkowo rzadko obserwowany i nie stanowi poważnego problemu zdrowia publicznego (Kornafel 2011).

Według danych pochodzących z pisma NFZ z dnia 27.07.2010 r. (znak NFZ/CF/DGL/2010/073/0277/W/15016/TC), otrzymanego w związku z oceną preparatu Zoladex, liczba pacjentów leczonych w ramach NFZ z rozpoznaniem C50 wg ICD-10 (nowotwór złośliwy sutka) wynosiła: 2007 r. – 103 877, 2008 r. – 107 674, 2009 r. – 108 750.

Tabela 2. Epidemiologia nowotworów sutka (C50 wg ICD 10) w latach 2007-2009 (wg KRN)

Parametr	2007		2008		2009	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Liczba zachorowań	14 484	87	14 576	119	15 752	112
Występowanie*	22,42%	0,14%	22,22%	0,18%	22,77%	0,16%
Standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100 tys. osób)	47,7	0,3	47,1	0,4	50,4	0,4
Standaryzowany współczynnik zgonów (na 100 tys. osób)	14,5	0,2	14,7	0,1	14,1	0,2

* odsetek wszystkich zachorowań z powodu nowotworów złośliwych;

Źródło: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>

Wg badania EUROCARE-4 względne przeżycie 5-letnie chorych na raka piersi, u których rozpoznanie ustalono w latach 1995-1999, wynosiło w Polsce 73,7%, przy średniej dla Europy 79,4% (Rachtan 2009).

Etiologia

Najważniejszymi czynnikami wpływającymi na ryzyko zachorowania na raka piersi są: płeć żeńska, wiek oraz przebyty rak piersi podany w wywiadzie przez pacjentkę, jej matkę lub siostrę (Kornafel 2011).

Zalecenia PTOK/PUO 2011

Najważniejszym czynnikiem predykcyjnym (określenie przewidywanej odpowiedzi na leczenie) u chorych na raka piersi jest stan ER i PgR (...). Chore bez ekspresji receptorów steroidowych są niepodatne na leczenie hormonalne. Ekspresja receptorów steroidowych wiąże się również z mniejszą wrażliwością na CTH i lepszym rokowaniem.

Nadekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii anti-HER2.

Klasyfikacja i obraz kliniczny

Najczęściej używanym systemem oceny stopnia rozwoju i rozprzestrzeniania się raka piersi jest **międzynarodowy system TNM** (znany również jako system AJCC — *The American Joint Committee on Cancer*). W klasyfikacji TNM łączy się informacje o samej zmianie nowotworowej, pobliskich węzłach chłonnych oraz przerzutach do odległych organów i części ciała, a poszczególnym połączeniom przypisuje się różne stadia. Pogrupowane stadia opisuje się przy użyciu cyfry 0 i rzymskich cyfr od I do IV. **T** określa wielkość zmiany nowotworowej (mierzoną w centymetrach), **N** określa przerzuty do pobliskich węzłów chłonnych, **M** odpowiada metastazie (przerzutom do odległych narządów i organów).

- Stopień 0 Tis, N0, M0;
- Stopień I T1, N0, M0;
- Stopień II A T0, N1, M0; T1, N1, M0; T2, N0, M0;
- Stopień IIB T2, N1, M0; T3, N0, M0;
- Stopień IIIA T0, N2, M0; T1, N2, M0; T2, N2, M0; T3, N1, M0; T3, N2, M0;
- Stopień IIIB T4, każde N, M0; każde T, N3, M0;
- Stopień IV każde T, każde N, M1.

Tabela 3. Rokowanie w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania raka piersi (wg Jaśkiewicz 2000)

Stopień zaawansowania	Bezobjawowe przeżycia 5-letnie
I	90 %
II	70 %
III	40 %
IV	10 %

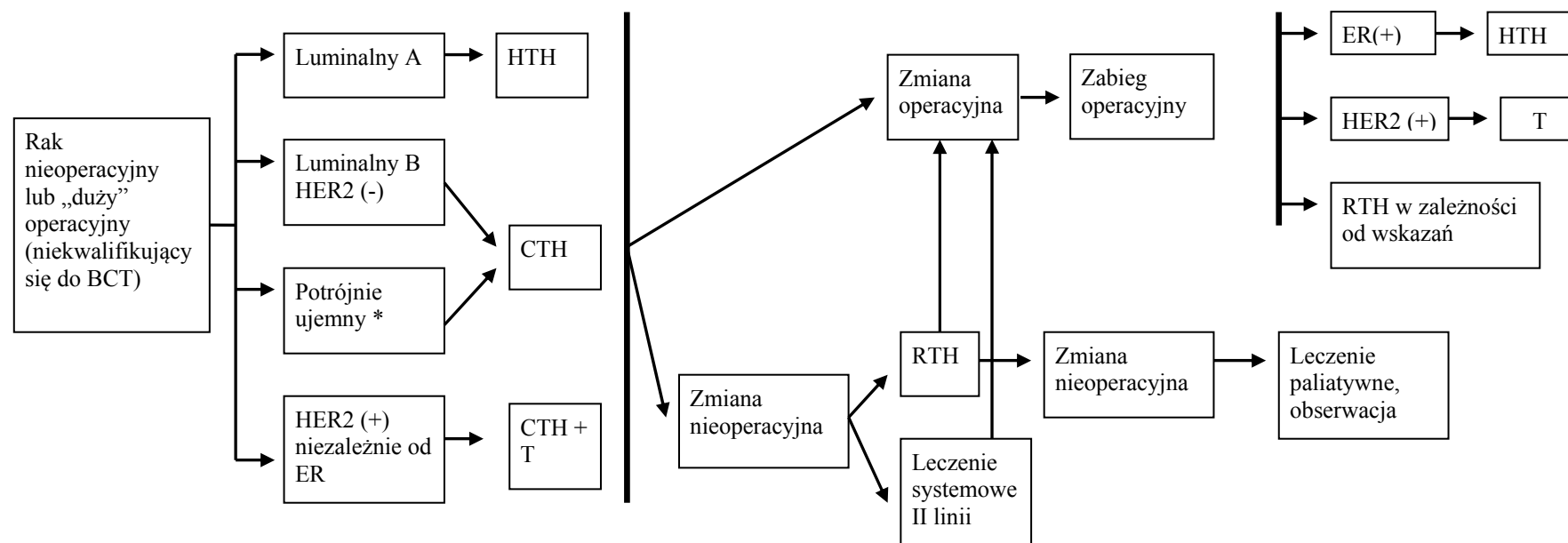
Leczenie i cele leczenia**Zalecenia PTOK/PUO 2011**

Jassem J, Krzakowski M., red. Rak piersi. W: Krzakowski M et al., red. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Viamedica. Gdańsk 2011:

Chemioterapia II linii u chorych z progresją jest celowa, jeśli pod wpływem I linii leczenia uzyskano korzyść kliniczną. Stosowanie CTH 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 CTH (leczenie uzupełniające, paliatywne leczenie I linii).

W przytoczonych wyżej zaleceniach nie wskazano schematów stosowanych w III linii leczenia. Wymieniono następujące schematy chemioterapii stosowane w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi: NA (winorelbina + docetaksel), NF (winorelbina + fluorouracyl/kapecytabina), DC (docetaksel+kapecytabina), PG (paklitaksel+gemcytabina), KG (karboplatyna+gemcytabina), PXL (paklitaksel), DXL (docetaksel), Kapecytabina, VRB (winorelbina).

Rysunek 1. Strategia leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi (wg Zalecenia PTOK/PUO 2011)



HTH – hormonoterapia; CTH – chemioterapia; T – transtuzumab; RTH – radioterapia; BCT – leczenie oszczędzające piers

ER – steroidowy receptor estrogenowy; HER2 – receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; PgR – receptor progesteronowy

* ER(-), PgR(-), HER2(-)

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Wg eksperta klinicznego ██████████ ██████████ skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego to:

- przedwczesny zgon,
- niezdolność do samodzielnej egzystencji,
- niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa),
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba,
- obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej.

Uzasadnienie:

Wszystkie wymienione stany mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu.

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Wg eksperta klinicznego ██████████ ██████████ żadna z wymienionych w formularzu sytuacji opisującej istotność wnioskowanej technologii medycznej (tj.: ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość) nie dotyczy wnioskowanej technologii medycznej.

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych we wnioskowanym wskazaniu w odnalezionych wytycznych międzynarodowych.

Kraj / region	Organizacja, rok (referencje)	Rekomendowane interwencje	Uwagi
Europa	European Society for Medical Oncology – Cardoso 2011 (ESMO 2011)	brak standardów co do postępowania u pacjentów poddanych drugiej lub dalszym liniom leczenia	Istnieje niewiele danych potwierdzających przewagę którejkolwiek z terapii. Czas trwania i liczba terapii powinna być dostosowana do indywidualnego pacjenta.
	Central European Cooperative Oncology Group - 2009 (CECOG 2009)	w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami: kapecytabina, winorelbina, gemcytabina, liposomalna doksorubicyna, iksabepilon *	Brak ustalonych standardów postępowania
Świat	1st International consensus guidelines for advanced breastcancer – 2012 (ABC 1)	kapecytabina	Brak danych określających optymalną sekwencję chemioterapii
Francja	Prescrire 2011 (Prescrire 2011)	kapecytabina	Brak konsensusu powyżej pierwszej linii leczenia
	Haute Autorité de Santé Transparency Commission – 2012 (HAS 2012)	kapecytabina, winorelbina, gemcytabina	Brak standardów postępowania u pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów. Kapecytabina wskazana w II linii chemioterapii.

Kraj / region	Organizacja, rok (referencje)	Rekomendowane interwencje	Uwagi
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen / German Federal Joint Committee – 2012 (IQWiG/G-BA 2012)	Monoterapia kapecytabiną, 5-fluorouracylem lub winorelbiną, wznowienie terapii taksami lub antracyklinami	-
UK	National Institute for Health and Clinical Excellence - 2012 (NICE 2012)	Paliatywna chemioterapia po zastosowaniu antracyklin lub taksanów: monoterapia winorelbiną, kapecytabiną, gemcytabiną (rzadziej)	erybulina ze względu na profil bezpieczeństwa prawdopodobnie nie zastąpi kapecytabiny czy też winorelbiny i powinna być stosowana jako trzecia albo czwarta linia leczenia po zastosowaniu tych leków
USA	American Medical Association - Kesselheim 2011 (Kesselheim 2011)	lapatynib, kapecytabina, iksabepilon*	-

* niezarejestrowany w UE (zarejestrowany w USA)

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 i winorelbina oraz gemcytabina (rzadziej).

Wskazanie zarejestrowane kapecytabiny:

- wg ChPL dla preparatu Xeloda:

Produkt Xeloda w skojarzeniu z docetakselem wskazany jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny.

Produkt Xeloda jest również wskazany w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

Wskazanie zarejestrowane winorelbiny:

- wg ChPL dla preparatu Navirel: monoterapia przerzutowego raka piersi (stadium IV) zaawansowanego lub opornego na chemioterapię;
- wg ChPL dla preparatu Navelbine: zaawansowany rak piersi

Wskazanie zarejestrowane gemcytabiny:

- wg ChPL dla preparatu Gemzar: gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Z pisma pełnomocnika podmiotu odpowiedzialnego z dnia 31.05.2012:



Tabela 5. Liczebność populacji docelowej (oszacowanie na podstawie współczynników NICE 2012 w oparciu o dane polskie).

Lp.	Populacja	Anglia - współczynniki wg NICE 2012 ^a	Polska - szacunkowa liczebność populacji	
			KRN 2009	Avastin_mBC
1.	Rak piersi (liczba nowych przypadków rocznie)	(1)	15 864 ^b	-
2.	Inwazyjny rak piersi	90% x (1)	14 278	-
3.	Inwazyjny inny niż zaawansowany	95% x (2)	13 564	-
4.	Przeżycie do progresji choroby	70% x (3)	9 495	-
5.	Rozwój zaawansowanej choroby	35% x (4)	3 323	-
6.	Całkowita liczba z zaawansowanym rakiem piersi	(5) + 5% x (2)	3323+714 = 4 037	5 879 ^c
7.	I linia chemioterapii	61,8% x (6)	2 495	3 633
8.	Trzy lub więcej linii terapii	16,8% x (7)	419	610

^a <http://guidance.nice.org.uk/TA250/CostingStatement/pdf/English>

^b Liczba zachorowań dla kobiet i mężczyzn w roku 2009 dla rozpoznania C50 na podstawie: http://85.128.14.124/krn/liczba_zach_woj/default.asp (na 15 864 pacjentów z rakiem piersi, 112 stanowili mężczyźni);

^c Na podstawie zaktualizowanej metodologii przyjętej w „Analizie wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin stosowanego z paklitaksemem w leczeniu I linii rozsialego raka piersi lub w subpopulacji chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi w Polsce. [REDACTED] 2011”;

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Halaven Roztwór do wstrzykiwań 0,44 mg/ml 1, 6 fioł. 2 ml (brak kodu EAN)
Substancja czynna	Erybulina (w postaci mezylanu erybuliny)
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania	Grupa farmakoterapeutyczna: Pozostałe leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX41 Produkt Halaven to niebędący pochodną taksanową inhibitor dynamicznej niestabilności mikrotubul, należący do klasy halichondrynowych leków przeciwnowotworowych. 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, rozzerwania wrzeciona mitotycznego i w końcu apoptotycznej śmierci komórki w wyniku przedłużającej się blokady mitozy.

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1. 17.03.2011
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	2. nd
Zarejestrowane wskazanie	Monoterapia produktem HALAVEN wskazana jest 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. Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin oraz taksanów, chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania.
Dawka i schemat dawkowania w zarejestrowanym wskazaniu	Zalecana dawka erybuliny w postaci gotowego do użycia roztworu wynosi 1,23 mg/m ² pc. (co odpowiada 1,4 mg/m ² pc. erybuliny mezylanu), którą należy podać dożylnie w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. U pacjentów mogą wystąpić nudności i wymioty. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie leków przeciwwymiotnych, w tym kortykosteroidów.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	nd
Przeciwwskazania	- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą - Karmienie piersią
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Monoterapia produktem Halaven[®] wskazana jest 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. Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin oraz taksanów, chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania.

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

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.

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Wg eksperta klinicznego ██████████ „nie dotyczy; finansowanie z publicznych środków erybuliny stosowanej u chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) nie jest uzasadnione.”

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Według zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 05.12.2011 r., pismo znak MZ-PLA-460-12509-64/GB/11, substancja czynna erybulina jest finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Nie otrzymano danych z Narodowego Funduszu Zdrowia, pozwalających na zweryfikowanie tej informacji.

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Wg eksperta klinicznego [REDAKTOWANO] w ramach trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) najczęściej stosowane są winorelbina i kapecytabina (monoterapia lub dwulekowy schemat). U części chorych – chore z przeciwwskazaniami do chemioterapii – stosowane jest postępowanie objawowe.

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Wg eksperta klinicznego [REDAKTOWANO] „nie dotyczy; finansowanie z publicznych środków erybuliny stosowanej u chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) nie jest uzasadnione.”

W ramach trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) najczęściej stosowane są winorelbina i kapecytabina (monoterapia lub dwulekowy schemat). U części chorych – chore z przeciwwskazaniami do chemioterapii – stosowane jest postępowanie objawowe.

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Wg eksperta klinicznego [REDAKTOWANO] najtańszą technologią medyczną stosowaną w ramach trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) jest monoterapia winorelbina lub kapecytabiną.

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Wg eksperta klinicznego [REDAKTOWANO] najskuteczniejszą technologią medyczną stosowaną w ramach trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) jest chemioterapia z udziałem winorelbiny lub/i kapecytabiny.

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Wg eksperta klinicznego [REDAKTOWANO] technologią medyczną zalecaną do stosowania w ramach trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) jest chemioterapia z udziałem winorelbiny lub/i kapecytabiny – Jassem j i wsp. Rak piersi. W: Krzakowski M i wsp (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Viamedica, Warszawa 2011.

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniejszej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

W Agencji nie przeprowadzono wcześniejszej oceny substancji czynnej erybulina, nie przeprowadzono również oceny stosowania innych schematów chemioterapii w III linii leczenia raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

<http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=12>

3. Opinie ekspertów

Stanowisko [REDAKTOWANE]

- **Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Nie dotyczy – wnioskowana technologia medyczna nie powinna być finansowana z publicznych środków.

- **Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Finansowanie z publicznych środków erybuliny stosowanej u chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) nie jest uzasadnione, ponieważ badanie III fazy EMBRACE (...):

- *nie wykazało znamiennej różnicy na korzyść erybuliny w zakresie wskaźnika tzw. obiektywnych korzyści klinicznych (obiektywne odpowiedzi i stabilizacja choroby) w porównaniu do ramienia kontrolnego (23% wobec 17%);*
- *wykazało możliwość uzyskania obiektywnych odpowiedzi u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych (12,2% – ocena niezależna i 13,2% – ocena badaczy), aczkolwiek w porównaniu do ramienia kontrolnego różnica była znamienna (12,2% wobec 4,7% – ocena niezależna i 13,2% wobec 5,7% – ocena badaczy);*
- *nie wykazało znamiennej różnicy na korzyść erybuliny w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do ramienia kontrolnego podczas oceny niezależnej (3,7 miesiąca wobec 2,2, miesiąca), co było niezależne od znamienego wydłużenia czasu przeżycia ogólnego w ramieniu eksperymentalnym;*
- *nie wykazało znamiennej różnicy na korzyść erybuliny w zakresie długości trwania obiektywnej odpowiedzi podczas oceny niezależnej (4,2 miesiąca wobec 6,7 miesiąca – odpowiedzi na leczenie w ramieniu kontrolnym trwały dłużej), co było niezależne od znamienego wydłużenia czasu przeżycia ogólnego w ramieniu eksperymentalnym;*
- *wykazało wyższe odsetki niepożądanych działań w ramieniu eksperymentalnym (erybulina) w porównaniu do ramienia kontrolnego – np. neutropenia 3. i 4. stopnia (21,1% i 24,1% wobec 14,2% i 6,9%), gorączka neutropeniczna (4,6% wobec 1,6%), zespół wyczerpania (53,7% i 39,7%), łysienie (44,5% wobec 9,7%), obwodowa neuropatia (ogółem – 34,6% wobec 16,2%, 3. lub 4. stopień – 7,8% wobec 0,4%)*
- *nie przeprowadzono formalnej oceny porównawczej wskaźników jakości życia chorych (istotne wobec znacznie częstszego występowania niepożądanych działań w ramieniu eksperymentalnym).*

Poza tym, wymienione badanie zakładało porównanie erybuliny do różnych leków stosowanych w ramach trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi – wśród wspomnianych metod znajdowały się leki o istotnej klinicznie wartości (winorelbina i kapecytabina), ale również stosowano mniej skuteczne leki (np. gemcytabina lub ponownie stosowane antracykliny i taksoidy).

- **Stanowisko własne:**

Finansowanie z publicznych środków erybuliny stosowanej u chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) nie jest uzasadnione z powodów wymienionych wyżej.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tabela 8. Odnalezione rekomendacje kliniczne i finansowe

	Kraj / region	Organizacja (skrót) - rok	Rekomendacja			Uwagi
			pozyt.	pozyt. z ograniczeniami	negat.	
kliniczne	Polska	PTOK/PUO 2011				nie odniesiono się do erybuliny; nie wskazano schematów powyżej II linii leczenia
	Europa	ESMO 2011		x		rekomendowana u pacjentów z brakiem ekspresji receptorów hormonalnych; brak standardów powyżej I linii leczenia
	Francja	Prescrire 2011			x	"nic nowego"; mimo przedłużenia OS, brak istotnych statystycznie różnic w PFS; ryzyko ADR przeważa nad korzyściami
	Niemcy	IQWiG 2012			x	brak wartości dodanej; za mało danych o ADR
		G-BA 2012	x			dotatkowe korzyści względem komparatorów
	UK	NICE 2012			x	mniej korzystny profil bezpieczeństwa niż TPC
	USA	NCCN 2012	x			wydłużenie OS pacjentów względem TPC
Kanada	Health Canada 2012	x			korzystny stosunek korzyści do ryzyka	
finansowe	Francja	HAS 2012	x			pacjenci wymagają szczególnej obserwacji w trakcie leczenia
	UK	Anglia	NICE 2012		x	niedoszacowanie wartości ICER, ze względu na niedoszacowanie ADR i wątpliwości co do QL
			ELMMB 2012			x
	Szkocja	SMC 2012			x	brak wiarygodnej analizy ekonomicznej

ADR (adverse drug reaction) – działania niepożądane; **OS** (overall survival) – całkowity czas przeżycia; **PFS** (progression-free survival) – przeżycie wolne od progresji; **QL** (quality of life) – jakość życia; **TPC** (treatment of physician's choice) - inne leczenie wybrane przez lekarza

4.1. Rekomendacje kliniczne

- **Polska**

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polska Unia Onkologii (PUO) – 2011
Jassem J, Krzakowski M., red. Rak piersi. W: Krzakowski M et al., red. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Viamedica. Gdańsk 2011

W polskich zaleceniach nie wymieniono erybuliny ani nie wskazano schematów stosowanych powyżej II linii leczenia.

- **Inne kraje**

Europa, European Society for Medical Oncology (ESMO) – Cardoso 2011

Erybulina wymieniana jest **jako jedna z nowych dostępnych metod leczenia** u pacjentów z guzami, w których nie stwierdza się ekspresji receptorów hormonalnych (*ang. HR-negative*)

Według rekomendacji nie ma standardów co do postępowania u pacjentów poddanych drugiej lub dalszym liniom leczenia, ponieważ istnieje niewiele danych potwierdzających przewagę którejkolwiek z terapii. Czas trwania i liczba terapii powinna być dostosowana do indywidualnego pacjenta. Kontynuowanie terapii poza trzecią linię leczenia może być uzasadnione u pacjentów z dobrym stanem zdrowia i odpowiedzią na poprzednie linie leczenia.

http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi25_full.pdf+html

Francja – Prescrire – 2011

Prescrire **nie rekomenduje** stosowania erybuliny (rekomendacja sygnowana jako „**nie nowego**”). Erybulina zdaje się przedłużać życie pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi o około 3 miesiące w porównaniu do terapii standardowych, jednak dane te pochodzą z jednego, niezaślepionego badania. Ponadto nie osiągnięto statystycznie istotnych różnic dla przeżycia wolnego od progresji. Leczenie erybuliną wiąże się z częstym występowaniem działań niepożądanych, ponadto w badaniu nie oszacowano jakości życia. Według rekomendacji korzyści związane ze stosowaniem erybuliny są niepewne i przeważane przez działania niepożądane, dlatego właściwsze wydaje się skoncentrowanie na leczeniu objawowym.

<http://english.prescrire.org/en/94B21566CBF8AA5FCF9F330571F0EEF7/Download.aspx>

Niemcy, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – 2012

Według IQWiG **nie udowodniono wartości dodanej stosowania erybuliny u pacjentów z rakiem piersi**. Obecnie dostępne dowody naukowe sugerują, że stosowanie erybuliny może przedłużać czas przeżycia u pacjentów, u których niemożliwe jest dalsze stosowanie taksanów lub antracyklin. Niemniej jednak nie jest jasne, jak długi jest to okres. Nie zaobserwowano wydłużenia czasu przeżycia u pacjentów, którzy w dalszym ciągu mogą być leczeni taksanami lub antracyklinami. Równocześnie, ze względu na brak wystarczających danych, nie można wykluczyć, że erybulina może powodować więcej działań niepożądanych. Z tego względu eksperci IQWiG uważają, że nie udowodniono dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania erybuliny.

W badaniu rejestracyjnym erybulinę porównywano nie tylko z lekami uznanymi przez G-BA za komparatory. M.in. 18% pacjentów przyjmowało monoterapię gencytabiną, która nie jest w Niemczech zarejestrowana w ocenianym wskazaniu. Ogółem jedynie 69% pacjentów z grupy porównywanej z grupą przyjmującą erybulinę, otrzymywało leki uznane przez G-BA za komparatory. Mimo tego w aplikacji złożonej przez producenta przedstawiono wyniki dla całej populacji łącznie, co IQWiG uważa za nieakceptowane.

W badaniu analizowano całkowite przeżycie i zdarzenia niepożądane, nie analizowano jednak jakości życia, stąd nie można wysnuć jakichkolwiek wniosków na temat tego ostatniego punktu końcowego.

Dla punktu końcowego całkowite przeżycie dostępne były wyniki dla subpopulacji właściwymi komparatorami. U pacjentów leczonych erybuliną, którzy mogliby w dalszym ciągu przyjmować taksany lub antracykliny nie zaobserwowano dłuższego czasu przeżycia w porównaniu do pacjentów przyjmujących taksany lub antracykliny. Terapia erybuliną dla tej subpopulacji pacjentów nie niesie dodatkowych korzyści.

Natomiast u pacjentów z przeciwwskazaniami do dalszego leczenia taksanami lub antracykliną wykazano korzystny wpływ erybuliny na przeżycie pacjentów, przynajmniej w momencie pierwszego follow-up. Przy drugim follow-up różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Nie można zatem dokładnie oszacować dodatkowego czasu przeżycia pacjentów z grupy przyjmującej erybulinę.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych dostępne były jedynie dla całej populacji pacjentów, nie dostarczono odrębnych danych dla porównania tylko z jednym komparatorem uznanym za odpowiednie przez G-BA.

Zarówno całkowity odsetek zdarzeń niepożądanych jak i ciężkich zdarzeń niepożądanych był znacząco wyższy w grupie przyjmującej erybulinę, niż w grupie przyjmującej komparatory. Według IQWiG nie można wykluczyć, że w którejś z subpopulacji szkodliwość erybuliny będzie większa.

Według IQWiG dostępne dane nie pozwalają wywnioskować, że stosowanie erybuliny niesie ze sobą dodatkowe korzyści dla pacjenta. Dotyczy to także subpopulacji pacjentów, w której nie można dłużej stosować taksanów i antracyklin. Nie można bowiem wykluczyć, że ryzyko (ciężkie zdarzenia niepożądane) przeważa nad korzyściami (przeżyciem pacjentów). Ponadto nie można wykluczyć, że u pacjentów, u których taksany i antracykliny mogą być dalej stosowane, stosowanie erybuliny może przynieść więcej szkody niż pożytku.

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.

<https://www.iqwig.de/added-benefit-of-eribulin-in-breast-cancer-is-not.1416.en.html>

<http://www.thepharmaletter.com/file/112763/germanys-g-ba-backs-eisa>

Wielka Brytania, Anglia, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – 2012

NICE **nie rekomenduje** stosowania preparatu erybulina (Halaven) 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. Pacjenci stosujący obecnie erybulinę w tym wskazaniu powinni mieć możliwość kontynuowania terapii do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o jej przerwaniu.

Według badania EMBRACE stosowanie erybuliny jest związane z dłuższym całkowitym przeżyciem pacjentów względem grupy przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (ang. treatment of physician's choice – TPC). Natomiast przedstawioną przez producenta analizę w podziale na subpopulacje porównujące erybulinę z poszczególnymi lekami należy traktować z dużą ostrożnością, jako że została przeprowadzona *post hoc*, grupy pacjentów są mało liczne, a otrzymane przedziały ufności szerokie.

Erybulina ma mniej korzystny profil bezpieczeństwa niż TPC. Jest gorzej tolerowana niż kapecytabina i winorelbina, wiąże się w występowaniem neuropatii obwodowej i utratą włosów. W grupie przyjmującej erybulinę odnotowano większy odsetek pacjentów z gorączką neutopeniczną niż w grupie TPC (18% vs 8%).

Według rekomendacji w analizie producenta niedoszacowano wartość współczynnika ICER m.in. ze względu na niedoszacowanie kosztów zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem erybuliny, wynikające z nieuwzględnienia pełnego profilu bezpieczeństwa leku, a także wątpliwości związane z jakością życia (brak takich danych w badaniu EMRANCE, były one zbierane w badaniu II fazy, w którym nie było ramienia z komparatorem). Według rekomendacji wskazane jest przeprowadzenie dodatkowego badania dotyczącego jakości życia pacjentów, porównujące erybulinę z winorelbina i kapecytabiną.

<http://guidance.nice.org.uk/TA250>

USA – NCCN – 1.2012

NCCN **rekomenduje** monoterapię erybuliną 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. Wcześniejsza terapia powinna zawierać antracykliny i taksany.

W rekomendacji powołano się na wyniki badania EMBRACE, wskazujące na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia u pacjentów.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

Kanada, Health Canada - 2012

Health Canada **rekomenduje** stosowanie preparatu Halaven (erybulina) 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. Wcześniejsza terapia powinna zawierać antracykliny i taksany, chyba, że pacjent nie kwalifikował się do ich otrzymania. Stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny dla tej grupy pacjentów.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2012_halaven_141946-eng.php

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Francja, Haute Autorité de Santé (HAS) - 2012

HAS **rekomenduje finansowanie** preparatu Halaven (erybulina) 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. Wcześniejsza terapia powinna zawierać antracykliny i taksany, chyba, że pacjent nie kwalifikował się do ich otrzymywania.

Rekomendacja dotyczy stosowania Halavenu w lecznictwie szpitalnym przez specjalistów w dziedzinie onkologii lub hematologii. Pacjenci przyjmujący Halaven wymagają szczególnej obserwacji w trakcie leczenia.

Zastosowanie erybuliny (Halaven) wiąże się z nieznaczną poprawą opieki nad pacjentami. Ze względu na brak badania porównującego erybulinę z chemioterapią opartą na kapecytabinie (monoterapia lub w skojarzeniu, np. z lapatynibem w przypadku raka piersi HER-2 dodatniego), miejsce erybuliny strategii terapeutycznej pozostaje niejasne. W badaniu rejestracyjnym jedynie 18% pacjentów z grupy kontrolnej, tj. przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC), otrzymywało kapecytabinę. Ponadto w badaniu nie określano wpływu leczenia na jakość życia.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1096739/halaven?xtmc=&xtr=2

Wielka Brytania, Anglia, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – 2012

NICE **nie rekomenduje finansowania** preparatu erybulina (Halaven) 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.

Według rekomendacji w analizie producenta niedoszacowano wartość współczynnika ICER m.in. ze względu na niedoszacowanie kosztów zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem erybuliny, wynikające z nieuwzględnienia pełnego profilu bezpieczeństwa leku, a także wątpliwości związane z jakością życia (brak takich danych w badaniu EMRANCE, były one zbierane w badaniu II fazy, w którym nie było ramienia z komparatorem). Według rekomendacji wskazane jest przeprowadzenie dodatkowego badania dotyczącego jakości życia pacjentów, porównujące erybulinę z winorelbina i kapecytabiną.

<http://guidance.nice.org.uk/TA250>

Wielka Brytania, Anglia, ELMMB – 2012

ELMMB **nie rekomenduje finansowania** erybuliny (Halaven) 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.

<http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/black-traffic-light-drugs/?locale=en>

Wielka Brytania, Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC) - 2011

SMC **nie rekomenduje finansowania** preparatu erybulina (Halaven) 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.

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej.

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/eribulin_Halaven_FINAL_September_2011_for_website.pdf

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 9. Wartość i liczba zgód dla pacjentów z rozpoznaniem C50 (wg ICD-10) leczonych potencjalnymi komparatorami dla erybuliny w ramach chemioterapii niestandardowej 2009-2010 (wg danych NFZ*)

Nazwa leku	Nazwa substancji czynnej	Liczba wniosków	Suma zgód [PLN]	Liczba wniosków	Suma zgód [PLN]
		2009 r.		I poł. 2010 r.	
NAVELBINE LZRP.	winorelbina	1	2 257	-	-
NEVELBINE	winorelbina	-	-	1	0
XELODA	kapecytabina	17	10 176	4	0

* Pismo znak NFZ/CG/DGL/2011/073/0020/W/00986/TC z dnia 25.02.2011 r. (otrzymane w ramach oceny preparatu Avastin - Raport Nr: AOTM-OT-431-24/2011)

Tabela 10. Porównanie miesięcznego kosztu stosowania erybuliny z kosztami chemioterapii stosowanej w II linii leczenia w zaawansowanym raku piersi (oszacowanie własne).

Nazwa chemioterapii	substancja czynna	schemat dawkowania	Dawka ^a [mg]	Koszt cyklu [PLN]	miesięczny koszt terapii [PLN]
Halaven	erybulina	1,4 mg/m ² w 1. i 8. dniu co 21 dni	2,45	■	■
NA	winorelbina i.v.	25 mg/m ² w 1. i 8. dniu co 21 dni	43,75	711,44	1 031,16
	doksorubicyna	50 mg/m ² co 21 dni	87,48	86,51	125,39
NF	5-fluorouracyl	500 mg/m ² w 1. i 8. dniu co 21 dni	874,75	27,99	40,57
	winorelbina i.v.	25 mg/m ² w 1. i 8. dniu co 21 dni	43,74	711,44	1 031,16
DC	docetaksel	75 mg/m ² co 21 dni	131,21	510,81	740,37
	kapecytabina	1250 mg/m ² x2 dobę przez 14 dni i 7 dni przerwy	4 373,76	1592,05	2 307,52
PG	paklitaksel	175 mg/m ² co 21 dni	306,16	539,15	781,45
	gemcytabina	1250 mg/m ² w 1. i 8. dniu co 21 dni	2 186,88	3 166,60	4 589,67
PXL	paklitaksel	80 mg/m ² co 7 dni	139,96	246,47	1 071,70
DXL	docetaksel	100 mg/m ² co 21 dni	174,95	681,08	987,16
kapecytabina	kapecytabina	1250 mg/m ² x2 dobę przez 14 dni i 7 dni przerwy	4 373,76	1592,05	2 307,52
VRB	winorelbina i.v.	30 mg/m ² w 1 i 8 dni co 21 dni	52,49	853,72	1 237,39
VRB	winorelbina p.o.	80 mg/m ² w 1 i 8 dni co 21 dni	139,96	2 980,60	4 320,07

^a dawka podawana w dniach określonych przez schemat dawkowania

Założenia wykorzystane do obliczeń przedstawionych w Tabeli 10:

- Powierzchnia ciała według wzoru Takahiry: <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm>; w analizie powierzchnia ciała pacjenta wynosi po zaokrągleniu 1,75m² (wybór wzoru na podstawie publikacji: Wang Y, Moss J, Thisted R. Predictors of body surface area. J Clin Anesth. 1992; 4(1):4-10.; DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Medicine. 1916; 17:863-71.)
- Miesięczny koszt leku obliczono zakładając, że na jeden miesiąc przypada 1,0871 cykli (cykle 28-dniowe); 1,4494 cykli (cykle 21-dniowe); 2,1741 cykli (cykl 14-dniowy)
- Schemat dawkowania na podstawie Chpl produktów Halaven (erybulina), Taxotere (docetaksel), Xeloda (kapecytabina) i Zaleceń PTOK/PUO 2011 (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 r.)
- Wycena mg substancji czynnej na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ 13/2012 DGL
- Wycena mg substancji czynnej erybulina na podstawie informacji przekazanej dn. 31.05.2012 przez firmę Valeant Polska. Aktualna cena zbytu netto dla opakowania 0,44 mg/ml, fiolka 2 ml to [REDACTED]
- Wielkość dawki oszacowana przy założeniu średniej masy ciała 64,45kg i powierzchnia ciała 1,75m² (wartości przyjęte na podstawie trzech analiz ekonomicznych dotyczących leczenia przerzutowego raka piersi oraz na podstawie publikacji Sacco JJ, MacBeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: A multicentre retrospective study PLoS ONE. 2010; 5(1).);

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Tabela 11. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Według informacji przedstawionych przez polskiego pełnomocnika podmiotu odpowiedzialnego, tj. przez firmę Valeant Polska Sp z o.o., erybulina w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby, po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, jest finansowana [REDACTED]

(Tabela 11).

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

6.1.2. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych

Odnaleziono jedno badanie kliniczne III fazy dotyczące stosowania erybuliny u pacjentów z rakiem piersi EMBRACE – NCT00388726, którego wyniki zostały opublikowane (Cortes 2011). Wszystkie odnalezione dowody wtórne opierają się na wynikach badania EMBRACE. Część kliniczną niniejszego raportu przygotowano głównie w oparciu o raport HTA Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA 2011) oraz o publikację źródłową Cortes 2011. W analizie bezpieczeństwa korzystano również z przeglądu FDA NDA 201532 z 2010 r.

Tabela 12. Charakterystyka badania EMBRACE (study 305).

ID badania, źródło finansow.	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
EMBRACE – NCT00388726 (Cortes 2011) <u>Źródło finansowania:</u> Eisai Medical Research Inc. - w publikacji przedstawiono zarówno wyniki opracowane przez badaczy (ang. investigator review), jak i wyniki pochodzące z niezależnego przeglądu (ang. independent review); w niniejszym raporcie przytoczono wyniki niezależnego przeglądu	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe - dwuramiennie - randomizowane (2:1) - otwarte - czas trwania: 26,5 m-ca - follow-up: całkowite przeżycie do momentu zakończenia badania (pierwsze zbieranie danych - 12.04.2009, zakończenie zbierania danych - 03.03.2010 - superiority dla OS - analiza ITT 	mezylan erybuliny 1,4 mg/m ² (co odpowiada 1,23 mg/m ² erybuliny) dożylnie w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu vs inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC)*: 25% winorelbina, 19% gemcytabina, 18% kapecytabina, 15% taksany, 10% antracykliny, 10% inna chemoterapia, 4% terapia hormonalna	<u>Główne kryteria włączenia:</u> wiek ≥18 lat; kobiety; potwierdzony rak piersi; od 2 do 5 wcześniejszych chemioterapii, włączywszy antracykliny i taksany i przynajmniej dwie strategię terapeutyczne stosowane w leczeniu raka lokalnie zaawansowanego lub z przerzutami; progresja w ciągu ≤ 6 m-cy od ostatniej chemioterapii; odpowiednia funkcja szpiku, wątroby i nerek; ECOG PS: 0-2; przewidywany czas życia: ≥ 3 m-ce <u>Główne kryteria wykluczenia:</u> wcześniejszy udział w badaniu klinicznym dotyczącym erybuliny; stosowanie któregośkolwiek z badanych leków w ciągu 4 tyg. poprzedzających rozpoczęcie badania; stosowanie chemioterapii, radioterapii, transtuzumabu lub terapii hormonalnej w ciągu 3 tyg. poprzedzających rozpoczęcie badania; pacjenci z przerzutami do mózgu, jeśli nie ukończyli leczenia i nie osiągnęli stabilizacji w okresie ≥4 tyg. poprzedzających rozpoczęcie badania; wcześniejsza neuropatia ≥ 2 stopnia <u>Liczebność grup:</u> <u>Erybulina: 508</u> <u>TPC: 254</u>	Pierwszorzędy: OS Drugorzędy: PFS, ORR Pozostałe: OR (CR, PR, SD, PD), CBR, DoR,

* inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC) definiowane jako monoterapia cytostatykami lub hormonalna lub lekami biologicznymi zarejestrowanymi do leczenia nowotorów i stosowanymi zgodnie z lokalną praktyką; radioterapia lub leczenie objawowe

CBR (clinical benefit rate) - odsetek korzyści klinicznych – całkowita lub częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby przez co najmniej 6 m-cy

PFS (progression-free survival) – przeżycie wolne od progresji – czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty wystąpienia progresji choroby lub do wystąpienia śmierci z jakiegokolwiek powodu. Dla pacjentów pozostających przy życiu i bez progresji choroby zastosowano cenzurowanie dla ostatniej znanej daty, kiedy pacjent pozostawał przy życiu.

DoR (duration of response) - czas trwania odpowiedzi na leczenie – czas od pierwszej daty wystąpienia odpowiedzi na leczenie do progresji lub śmierci z jakiegokolwiek powodu. Dla pacjentów pozostających przy życiu i bez progresji choroby w momencie ostatniego follow-up zastosowano cenzurowanie dla ostatniej znanej daty, kiedy pacjent pozostawał przy życiu

OR (overall response) – odpowiedź na leczenie – całkowita odpowiedź (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) lub stabilizacja choroby (SD) lub progresja choroby (PD); odpowiedź na leczenie oceniana przy zastosowaniu kryteriów RECIST (Therasse 2000) co 8 tygodni (w ciągu 1 tygodnia) lub wcześniej, jeśli spodziewano się progresji choroby (CR i PR potwierdzani po 4 tyg. lub później).

ORR (objective response rate) - odsetek odpowiedzi obiektywnych – wystąpienie odpowiedzi całkowitej lub częściowej

OS (overall survival) – całkowity czas przeżycia – czas od daty randomizacji do daty śmierci z jakiegokolwiek powodu. Dla pacjentów pozostających przy życiu zastosowano cenzurowanie dla ostatniej znanej daty, kiedy pacjent pozostawał przy życiu

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje ze skróconej analizy klinicznej

Tabela 13. Porównanie efektywności klinicznej erybuliny z innym leczeniem wybranym przez lekarza (TPC) – badanie EMBRACE

Badanie	Punkt końcowy	Erybulina (N=508)	TPC (N=254)	HR	p	
EMBRACE (Cortes 2011)	OS (miesiące) – mediana [95%CI]	13,1 [11,8; 14,3]	10,6 [9,3; 12,5]	0,81 [0,66; 0,99]	0,041	
	Zgon (%)	54%	58%	-	-	
	1yOS	53,9%	43,7%	-	-	
	PFS (miesiące) – mediana [95%CI]	3,7 [3,3; 3,9]	2,2 [2,1; 3,4]	0,87 [0,71; 1,05]	0,137	
	Odpowiedź na leczenie (%)	CR	1%	0%	-	-
		PR	12%	5%	-	-
		SD	44%	45%	-	-
		PS	42%	49%	-	-
		n/e	3%	1%	-	-
	CBR [95%CI]	23% [18,9; 26,7]	17% [12,1; 22,5]	-	-	
ORR [95%CI]	12% [9,4; 15,5]	5% [2,3; 8,4]	-	0,002		
DoR (miesiące) – mediana [95%CI]	4,2 [3,8; 5,0]	6,7 [6,7; 7,0]	-	0,159		

1yOS (1 year overall survival rate) – jednoroczne przeżycie; **CBR** (clinical benefit rate) - odsetek korzyści klinicznych; **CR** (complete response) – całkowita odpowiedź; **DoR** (duration of response) – czas trwania odpowiedzi; **n/e** (not evaluable) – brak oszacowania; **OR** (overall response) – odpowiedź na leczenie; **ORR** (objective response rate) - odsetek odpowiedzi obiektywnych; **OS** (overall survival) – całkowity czas przeżycia; **PFS** (progression-free survival) – przeżycie wolne od progresji; **PR** (partial response) - częściowa odpowiedź; **PS** (progression disease) – progresja choroby; **SD** (stable disease) – stabilizacja choroby

W badaniu EMBRACE u pacjentek z grupy przyjmującej erybulinę w porównaniu do grupy przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC) zaobserwowano statystycznie **istotne wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia pacjentów**, natomiast **różnice zaobserwowane w medianie czasu przeżycia wolnego od progresji według niezależnego przeglądu nie osiągnęły istotności statystycznej**. Ponadto zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych, nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w czasie trwania odpowiedzi (Tabela 13).

Ograniczenia badania EMBRACE wg przeglądu Herold 2012

Ograniczeniem interpretacji wyników badania EMBRACE jest nietypowe ramię kontrolne, tj. inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC). W związku z tym nie można porównać erybuliny z jednym środkiem chemoterapeutycznym lub schematem (analiza wyników w podgrupach jest mało wiarygodna ze względu na zbyt małą liczebność subpopulacji). Jedyny wniosek, jaki można wysnuć, to że erybulina przewyższa TPC, jednak nie jest jasne jak odpowiednio przełożyć te wyniki na praktykę kliniczną. Zaletą badania EMBRACE jest to, że do w tej chwili brak jest standardowej sekwencji chemioterapii stosowanej w przypadku bardziej zaawansowanych etapów leczenia. Poza tym możliwa była rekrutacja pacjentów, którzy choć stosowali różnorodne schematy leczenia, to wszyscy byli uprzednio intensywnie leczeni.

Wytyczne leczenie raka piersi nie wskazują, aby którykolwiek ze schematów chemioterapii przeważał nad innymi w drugiej i dalszych liniach leczenia. Brak jest standardów chemioterapii dla trzeciej i dalszych linii leczenia raka piersi. Obecnie jedynymi szeroko rozpowszechnionymi monoterapiami są iksabeopilon (w USA) i kapecytabina.

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

Odnaleziono informacje o zakończeniu badania porównującego erybulinę z kapecytabiną - NCT00337103 (study 301): *A Phase III Open Label, Randomized Two-Parallel-Arm Multicenter Study of E7389 Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Anthracyclines and Taxanes.*

Wyniki badania NCT00337103 nie są dostępne.

Wg pracy przeglądowej Menis 2011 badanie NCT00337103 różni się od badania EMBRACE kilkoma istotnymi rzeczami. Obejmuje pacjentów, którzy byli poddani mniej intensywnej chemioterapii i nie otrzymywali wcześniej kapecytabiny. Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1, a pierwszorzędownym punktem końcowym oprócz przeżycia całkowitego jest także przeżycie wolne od progresji. Ponadto w badaniu zbierano również wyniki dotyczące jakości życia.

Tabela 14. Charakterystyka badania NCT00337103 (study 301).

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
NCT00337103 <u>Źródło finansowania:</u> Eisai Medical Research Inc.	- wieloośrodkowe - dwuramiennie - randomizowane - otwarte - czas trwania: - follow-up: przeżycie 1-, 2- i 3-letnie (zakończenie zbierania danych – styczeń 2012)	mezylan erybuliny 1,4 mg/m ² (co odpowiada 1,23 mg/m ² erybuliny) dożylnie w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu vs kapecytabina doustnie 2,5 mg/m ² /dzień w dwóch dawkach podzielonych w dniach 1. i 14. i następnie co 21 dni	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥18 lat; kobiety, potwierdzony rak piersi zaawansowany lub z przerzutami; ≤ 3 wcześniejszych chemioterapii, ≤ 2 strategie terapeutyczne stosowane w leczeniu raka lokalnie zaawansowanego lub z przerzutami (w tym koniecznie antracykliny i taksany); odpowiednia funkcja szpiku, wątroby i nerek; ECOG PS: 0-2; przewidywany czas życia: ≥ 3 m-ce; pacjenci, którzy wyrazili chęć i są w stanie wypełnić kwestionariusz EORTC dotyczący jakości życia i określić poziomu bólu na skali VAS, a także postępować zgodnie z protokołem badania; wyrażenie pisemnej zgody na badania przesiewowe <u>Główne kryteria wykluczenia:</u> > 3 wcześniejszych chemioterapii włączając leczenie wspomagające lub >2 strategie terapeutyczne stosowane w leczeniu raka lokalnie zaawansowanego lub z przerzutami (dozwolone inne terapie, np. antyestrogeny, transtuzumab, radioterapia; wcześniejszy udział w badaniu klinicznym dotyczącym erybuliny; wcześniejsze otrzymywanie kapecytabiny; stosowanie chemioterapii, radioterapii lub terapii biologicznej w ciągu 2 tyg. lub terapii hormonalnej w ciągu 1 tygodnia poprzedzającego rozpoczęcie badania lub stosowanie któregokolwiek z badanych leków w ciągu 4 tyg. poprzedzających rozpoczęcie badania; pacjenci z przerzutami do mózgu, jeśli nie ukończyli leczenia i nie osiągnęli stabilizacji w okresie ≥4 tyg. poprzedzających rozpoczęcie badania; wcześniejsza neuropatia ≥ 2 stopnia; <u>Liczebność grup:</u> Ogółem: 1100	Pierwszorzędowy: OS, PFS Drugorzędowy: QL, ORR, DoR, nasilenie bólu, zużycie środków przeciwbólowych, bezpieczeństwo

<http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/eribulin-e7389-er086526-for-breast-cancer-locally/>

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00337103?term=NCT00>

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje ze skróconej analizy klinicznej

Tabela 15. Porównanie bezpieczeństwa erybuliny z innym leczeniem wybranym przez lekarza (TPC) – najczęstsze działania niepożądane w badaniu EMBRACE

Grupa zdarzeń niepożądanych	Stopień	Zdarzenie niepożądane	Odsetek pacjentów [%]		OR ^a	p ^a	
			Erybulina (n=503)	TPC (n=247)			
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane	Wszystkich stopni	Astenia/zmęczenie	54	40	bd	bd	
		Astenia	27	23	1,21	0,3293	
		Zmęczenie	29	19	1,74	0,0033	
		Neuropatia obwodowa	zbiorczo ^b	35	16	bd	bd
			neuropatia obwodowa	8	4	2,22	0,0380
			neuropatia	5	2	2,01	0,1646
			neuropatia obwodowa ruchowa	4	1	5,07	0,0189
			polineuropatia	2	1	2,23	0,5188
			neuropatia obwodowa czuciowa	12	4	3,33	0,0002
			polineuropatia demielinizacyjna	bd	bd	bd	bd
			parestezja	11	6	1,81	0,0476
		Nudności	35	28	1,34	0,0972	
		Duszność	16	13	1,30	0,2734	
		Ból kości	12	9	1,32	0,3226	
		Zapalenie błon śluzowych	9	10	0,83	0,5000	
	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	1	14	0,09	<0,0001		
	Stopnia 3 lub 4	Astenia/zmęczenie	9	10	bd	bd	
		Neuropatia obwodowa ^b	8	2	bd	bd	
		Nudności	1	2	bd	bd	
		Duszność	4	3	bd	bd	
		Ból kości	2	2	bd	bd	
		Zapalenie błon śluzowych	1	2	bd	bd	
		Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	<1	4	bd	bd	
Stopnia 4	Astenia/zmęczenie	1	0	bd	bd		
	Pozostałe zdarzenia niepożądane	<1	<1	bd	bd		
Hematologiczne zdarzenia niepożądane	Wszystkich stopni	Neutropenia	52	30	2,55	<0,0001	
		Leukopenia	23	11	2,34	0,0001	
		Anemia	19	23	0,78	0,2076	
	Stopnia 3 lub 4	Neutropenia	45	21	bd	bd	
		Leukopenia	14	6	bd	bd	
		Anemia	2	4	bd	bd	
	Stopnia 4	Neutropenia	24	7	bd	bd	
		Leukopenia	2	1	bd	bd	
		Pozostałe zdarzenia niepożądane	<1	<1	bd	bd	
	Stopnia 5	Zgon związany z leczeniem	1	1	bd	bd	

* wg FDA medical review (FDA NDA 201532) - Table 69: Adverse Reactions with a Per-patient incidence of $\geq 1\%$ in the Eribulin Treatment Arm by MedDRA Preferred Term

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/201532Orig1s000MedR.pdf

^b W publikacji Cortes 2011 przedstawiono zbiorcze wyniki dla tego złożonego punktu końcowego, w skład którego weszły: neuropatia obwodowa, neuropatia, neuropatia obwodowa ruchowa, polineuropatia, neuropatia obwodowa czuciowa, polineuropatia demielinizacyjna, parestezja. Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych wchodzących w jego przywołano za przeglądem FDA

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 neutropenii i leukopenii, natomiast rzadsze występowanie erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej. Zaobserwowano również częstsze występowanie złożonego punktu końcowego określonego jako neuropatia obwodowa (brak informacji odnośnie istotności statystycznej, jednak w oparciu o wyniki dla poszczególnych punktów końcowych wchodzących w skład tego punktu można wnioskować, że różnica była istotna statystycznie) (Tabela 15).

Według autorów badania działaniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia występującymi częściej w grupie przyjmującej erybulinę były: neutropenia, leukopenia i neuropatia obwodowa (nie podano istotności statystycznej różnic) (Tabela 15).

Ponadto według rekomendacji HAS 2012 w badaniu EMBRANCE 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%).

6.1.3.2.2. *Inne odnalezione informacje*

ChPL Halaven (erybulina)

Według ChPL u 827 pacjentów z rakiem piersi, którzy otrzymali zalecaną dawkę erybuliny w badaniu klinicznym II i III fazy, bardzo często ($\geq 1/10$) występowały 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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL:

- **Mielosupresja** jest zależna od dawki i początkowo przejawia się jako neutropenia. U wszystkich pacjentów, przed podaniem każdej dawki erybuliny, należy kontrolować morfologię krwi. Leczenie erybuliną można rozpocząć jedynie u pacjentów z bezwzględną liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ oraz liczbą płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$.
- Pacjentów należy ściśle kontrolować w kierunku wystąpienia objawów ruchowej i czuciowej **neuropatii obwodowej**. Wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej wymaga wstrzymania podania lub zmniejszenie dawki.
- W niekontrolowanym, otwartym badaniu EKG u 26 pacjentów obserwowano **wydłużenie odstępu QT**, niezależne od stężenia erybuliny, w 8. dniu, bez obserwacji wydłużenia odstępu QT w 1. dniu. W razie rozpoczęcia leczenia zaleca się kontrolę EKG u pacjentów z wrodzoną niewydolnością serca, bradyarytmiami, przyjmujących leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (...). Przed rozpoczęciem podawania produktu Halaven należy skorygować niskie stężenie potasu (hipokaliemia) i magnezu.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf

Komunikat Eisai 29.02.2012

W liście do lekarzy podmiot odpowiedzialny zwraca uwagę, na ryzyko błędów w dawkowaniu preparatu Halaven (erybulina) ze względu na fakt, iż w ChPL (UE) rekomendowana dawka podana jest w odniesieniu do substancji czynnej, tj. erybuliny (1,23 mg/m²), natomiast w badaniu EMBRACE i w niektórych regionach świata (np. USA, Szwajcaria), rekomendowana dawka podawana jest w odniesieniu do mezylatu erybuliny.

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con146474.pdf>

6.2. Analiza ekonomiczna**6.2.1. Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych)****6.2.1.1. Inne odnalezione informacje****Tabela 16. Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych**

Publikacja	Kraj/ warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki*/Wnioski
SMC 2011	Szkocja	Erybulina vs TPC Erybulina vs winorelbina Erybulina vs kapecytabina	Analiza użyteczności kosztów	Wartości przedstawione w analizie ekonomicznej przez podmiot odpowiedzialny: Koszt za QALY erybulina vs TPC 81 852 £ Koszt za QALY erybulina vs winorelbina 41 377 £ Koszt za QALY erybulina vs kapecytabina 43 885 £ Analiza ekonomiczna nie jest wystarczająco wiarygodna
ERG Report 2011	Anglia	Erybulina vs TPC Erybulina vs gemcytabina Erybulina vs winorelbina Erybulina vs kapecytabina	Analiza użyteczności kosztów	Wartości przedstawione w analizie ekonomicznej przez podmiot odpowiedzialny: Koszt za QALY erybulina vs TPC 46 050 £ Koszt za QALY erybulina vs gemcytabina 27 183 £ Koszt za QALY erybulina vs winorelbina 35 602 £ Koszt za QALY erybulina vs kapecytabina 47 631 £ Koszt za QALY oszacowany przez ERG dla porównania erybulina vs TPC wyniósł 61 804 £ Niedoszacowanie wartości ICER, ze względu na niedoszacowanie ADR i wątpliwości co do QL

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Wg eksperta klinicznego [REDAKTOWANE] finansowanie z publicznych środków erybuliny stosowanej u chorych na zaawansowanego raka piersi w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej dwie linie leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów) **nie jest uzasadnione**.

Według Konsultanta Krajowego jednym z argumentów przemawiających przeciwko stosowaniu erybuliny, jest to, że badanie EMBRACE „nie wykazało znamiennej różnicy na korzyść erybuliny w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do ramienia kontrolnego podczas oceny niezależnej (3,7 miesiąca wobec 2,2, miesiąca), co było niezależne od znamienego wydłużenia czasu przeżycia ogólnego w ramieniu eksperymentalnym”. Zastrzeżenia budzą też wyniki dotyczące innych punktów końcowych efektywności klinicznej oraz wyniki dotyczące bezpieczeństwa, w tym wyższy odsetek działań niepożądanych w ramieniu eksperymentalnym (erybulina) w porównaniu do ramienia kontrolnego, m.in. częstsze występowanie neutropenii 3. i 4. stopnia, gorączki neutropenicznej, zespołu wyczerpania, łysienia, obwodowej neuropatii. [REDAKTOWANE] zwrócił uwagę, że „nie przeprowadzono formalnej oceny porównawczej wskaźników jakości życia chorych (istotne wobec znacznie częstszego występowania niepożądanych działań w ramieniu eksperymentalnym)”

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

W dniu 06.12.2011 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 05.12.2011 r., pismo znak MZ-PLA-460-12509-64/GB/11, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 31e ust. 2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w związku z wnioskiem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, „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**”.

Preparat Halaven został zarejestrowany w procedurze centralnej 17.03.2011 r. Wskazanie zarejestrowane odpowiada wskazaniu wnioskowanemu, dodatkowo zawiera jednak następującą informację: „poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin oraz taksanów, chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania”.

Alternatywne technologie medyczne

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).

Populacja

Oszacowanie populacji docelowej dla preparatu Halaven (erybulina) jest utrudnione ze względu na [REDAKTOWANE] Valeant Polska Sp. z o.o. - pełnomocnika podmiotu odpowiedzialnego (Eisai Europe Limited) oraz nieprzesłanie danych przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W oparciu o dane dotyczące zachorowalności na raka piersi w 2009 roku pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworu i współczynniki podane w brytyjskiej rekomendacji NICE 2012, można oszacować, że populacja, u której stosuje się III lub więcej linii terapii liczy około 419 osób rocznie. Brak danych, jakiego

odsetka tej populacji mogłoby dotyczyć leczenie erybuliną. Według danych NFZ dotyczących chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem C50 wg ICD-10 (rak piersi), w 2009 roku zgłoszono 17 wniosków odnośnie kapecytabiny - potencjalnego komparatora erybuliny i 1 wniosek dotyczący drugiego potencjalnego komparatora - winorelbiny.

Skuteczność kliniczna

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) zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie mediany całkowitego przeżycia pacjentów: 13,1 vs 10,6 m-ca, HR=0,81 [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 [0,71; 1,05], p=0,137.

Ponadto zaobserwowano statystycznie istotny 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 ograniczenie interpretacji wyników badania EMBRACE ze względu nietypowe ramię kontrolne, tj. inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC), zamiast jednego środka lub schematu chemioterapii.

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 erytrocytopenii 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 według rekomendacji HAS 2012 w badaniu EMBRANCE 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%).

Koszt

Według danych przekazanych przez pełnomocnika podmiotu odpowiedzialnego aktualna cena zbytu netto preparatu Halaven - opakowanie 0,44 mg/ml, fiolka 2 ml, [REDACTED]
[REDACTED] Koszt 21-dniowego cyklu leczenia erybuliną (1,4 mg/m² w 1. i 8. dniu cyklu) wynosi [REDACTED]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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 są rekomendacje 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 rekomendacja 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 powyżej I linii 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. Francuska rekomendacja HAS 2012 jest pozytywna, zwrócono w niej jednak uwagę na konieczność szczególnej obserwacji pacjentów leczonych erybuliną.

8. Piśmiennictwo

1.	ABC 1 2012	Cardoso F, Costab A, Nortonc L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breastcancer (ABC 1). Breast. Available online 16 March 2012 http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977612000628
2.	CECOG 2009	S. Beslija, J. Bonnetterre, H.J. Burstein, et al. for the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer Annals of Oncology, 2009; 20: 1771-1785 http://annonc.oxfordjournals.org/content/20/11/1771.full.pdf+html
3.	ChPL Halaven	Charakterystyka Produktu Leczniczego Halaven (erybulina). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf
4.	Cortes 2011	Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open label randomized study. Lancet 2011;377(9769):914-23
5.	Eisai 2012	Eisai Limited. Direct Healthcare Professional Communication on risk of dosing error with Halaven (eribulin). 29.02.2012. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con146474.pdf
6.	ELMMB 2012	East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB). Black Traffic Light Drugs (Not Recommended for Use). Dostęp: 05.06.2012 http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/black-traffic-light-drugs/?locale=en
7.	EPAR 2011	European Medicines Agency. European Public Assessment Report for eribulin (Halaven®). EMEA/H/C/002084. 20 January 2011.
8.	ERG Report 2011	Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, et al. Eribulin for the treatment of advanced or metastatic breast cancer: A Single Technology Appraisal. LRiG, The University of Liverpool, 2011. http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2504.pdf
9.	ESMO 2011	Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011; 22 (Suppl 6): 25-30. http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi25.full.pdf+html
10.	FDA NDA 201532	Donoghue M. FDA medical review. NDA 201532. Eribulin mesylate/Halaven. 2010 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/201532Orig1s000MedR.pdf
11.	HAS 2012	Haute Autorité de Santé Transparency Commission (HAS). HALAVEN 0,44 mg/ml, solution injectable. 20 juillet 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1096739/halaven?xtmc=&xtrc=2
12.	Health Canada 2012	Health Canada. Summary Basis of Decision (SBD) HALAVEN. 26.04.2012 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2012_halaven_141946-eng.php
13.	Herold 2012	Herold CI. Updates in the treatment of advanced breast cancer. Clinical Oncology News Special Edition 2011 http://www.clinicaloncology.com/download/Advanced_breast_conse11_WM.pdf
14.	IQWiG 2012	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Added benefit of eribulin in breast cancer is not proven. 01.02.2012. https://www.iqwig.de/added-benefit-of-eribulin-in-breast-cancer-is-not.1416.en.html
15.	Jaśkiewicz 2000	Jaśkiewicz J, Pieńkowski T. Rak piersi – rozpoznawanie, leczenie, profilaktyka. Przewodnik Lekarza. 2000, 6, 47-53
16.	Kesselheim 2011	Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of Clinical Trials to Support Approval of Orphan vs Nonorphan Drugs for Cancer. JAMA. 2011. 8;305(22):2320-6.
17.	Kornafel 2011	Rak piersi pod red. nauk. Jana Kornafela. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011. http://www.cmkp.edu.pl/dok_eu/Rak%20piersi%20A-II.pdf
18.	KRN	http://epid.coi.waw.pl/krn/

19.	LBI-HTA 2011	Mathis S, Alberti C, Czczot J, et al. Eribulin (Halaven) as third- or late- line mono-therapy for advanced/metastatic breast cancer. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA). Decision Support Document: Horizon Scanning in Oncology No 18. 2011. http://eprints.hta.lbg.ac.at/927/
20.	Menis 2011	Menis J, Twelves C. Eribulin (Halaven): a new, effective treatment for women with heavily pretreated metastatic breast cancer. Breast Cancer: Targets and Therapy 2011;3 101–111
21.	NCCN 2012	The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. v.1.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
22.	NHSC Birmingham 2009	National Horizon Scanning Centre. Eribulin for locally advanced or metastatic breast cancer - third line; monotherapy. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Technology Briefing. 2009. http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/eribulin-e7389-er086526-for-breast-cancer-locally-/
23.	NICE 2012	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer: NICE technology appraisal guidance 250. April 2012. http://www.nice.org.uk/ta250
24.	Pharma Letter 2012	The Pharma Letter 23 April 2012. Germany's G-BA backs Eisai's Halaven; IQWiG finds some added benefit for Eliquis and rilpivirine. http://www.thepharmaletter.com/file/112763/germanys-g-ba-backs-eisa
25.	Prescrire 2011	Prescrire. Eribulin: Heavily pretreated breast cancer: uncertain advantages, excessive adverse effects. Prescrire International 2012 Feb; 21(124):37-8. (translated from Rev Prescrire November 2011; 31 (337):816-818 http://english.prescrire.org/en/94B21566CBF8AA5FCF9F330571F0EEF7/Download.aspx
26.	Rachtan 2009	Rachtan J. EUROCARE jest największym międzynarodowym projektem odnoszącym się do badania przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w oparciu o dane gromadzone w rejestrach populacyjnych. Medycyna Praktyczna Onkologia 2009/05. http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=46880&tc=23CF228343F53D2BA3D8ED4C38FCB806
27.	SMC 2011	Scottish Medicines Consortium (SMC). Eribulin 0.44mg/ml solution for injection (Halaven®). No. (726/11). 09 September 2011. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/eribulin_Halaven_FINAL_September_2011_for_website.pdf
28.	Twelves 2010	Twelves C, Cortes J, Vahdat LT, et al. K. Phase III trials of eribulin mesylate (E7389) in extensively pre-treated patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. Clinical Breast Cancer. 2010; 10(2):160-3.
29.	Zalecenia PTOK/PUO 2011	Jassem J, Krzakowski M., red. Rak piersi. W: Krzakowski M et al., red. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Viamedica. Gdańsk 2011