



Rekomendacja nr 26/2012

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 18 czerwca 2012 r.

w sprawie 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

Prezes Agencji rekomenduje 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 rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, 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.

W zaleceniach Polskiego Towarzystwa 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.) nie wymieniono erybuliny ani nie wskazano schematów stosowanych powyżej II linii leczenia.

Wśród międzynarodowych wytycznych przegląd interwencji rekomendowanych we wnioskowanym wskazaniu wykazał brak ustalonych standardów postępowania. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2012) uważa, że 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.



Odnaleziono jedno badanie kliniczne III fazy dotyczące stosowania erybuliny u pacjentów z rakiem piersi EMBRACE i wszystkie odnalezione dowody wtórne opierają się na wynikach tego badania, w którym obserwowano grupę pacjentek przyjmującą erybulinę i porównywano do grupy przyjmującej inne leczenie z wyboru lekarza (TPC). Zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia pacjentów i statystycznie istotny wyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych. Natomiast różnice zaobserwowane w medianie czasu przeżycia wolnego od progresji według niezależnego przeglądu nie osiągnęły istotności statystycznej i nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w czasie trwania odpowiedzi.

Należy mieć na uwadze ograniczenia interpretacyjne wyników powyższego badania wynikające z nietypowego ramienia kontrolnego czyli innego leczenia wybranego przez lekarza (które jest definiowane, jako monoterapia cytostatykami lub lekami hormonalnymi lub biologicznymi zarejestrowanymi do leczenia nowotworów i stosowanymi zgodnie z lokalną praktyką, radioterapią lub leczeniem objawowym), ponieważ nie jest jasne jak odpowiednio przełożyć te wyniki na praktykę kliniczną.

W opinii [REDAKT], niewykazanie znamiennej różnicy na korzyść erybuliny w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wyższy odsetek działań niepożądanych w ramieniu erybuliny w tym występowanie neutropenii 3. i 4. stopnia, gorączki neutropenicznej i obwodowych neuropatii, przemawia za usunięciem przedmiotowej technologii medycznej z wykazu świadczeń finansowanych ze środków publicznych, które są gwarantowane w ramach schematu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Mianem miejscowo zaawansowanego raka piersi (wg klasyfikacji ICD-10 rak sutka C-50), określa się obszerną i niejednorodną grupę zmian. Należą do niej przypadki 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.

Grupa chorych będąca populacją docelową przedmiotowych rozważań należy do III stopnia zaawansowania według międzynarodowego systemu TNM (*ang. System AJCC The American Joint Committee on Cancer*). Określenie miejscowo zaawansowanego raka piersi obejmuje przypadki bez obecności przerzutów do narządów odległych (*Kornafel 2011*).

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*).

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskiej Unii Onkologii (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 anty-HER2.”

Według danych literaturowych (*Kornafel 2011*) 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.

Według danych pochodzących z NFZ z dnia 27.07.2010 r. liczba pacjentów leczonych w ramach NFZ z rozpoznaniem C50 wg ICD-10 (nowotwór złośliwy sutka) wynosiła w latach 2007 – 2009 odpowiednio: [REDAKT] osób.

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).

Oszacowanie populacji docelowej dla erybuliny jest utrudnione ze względu na brak odpowiednich informacji ze strony pełnomocnika podmiotu odpowiedzialnego 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 ■ wniosków odnośnie kapecytabiny - potencjalnego komparatora erybuliny i ■ dotyczący drugiego potencjalnego komparatora - winorelbiny.

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskiej Unii Onkologii (PUO) – 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).

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).

Opis wnioskowanego świadczenia

Erybulina 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, rozerwania wrzeciona mitotycznego i w końcu apoptotycznej śmierci komórki w wyniku przedłużającej się blokady mitozy.

Wskazania zarejestrowane wymienione w charakterystyce produktu leczniczego to monoterapia 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. Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin oraz taksanów, chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania.

Wniosek Ministra Zdrowia dotyczy podania 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.

Efektywność kliniczna

Z uwagi na brak analiz HTA podmiotu odpowiedzialnego za zgodą Ministra Zdrowia wykonano raport skrócony i przeprowadzono wyszukiwania własne. 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 (*ang. treatment of physician's choice, 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 na 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 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 według 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%).

Efektywność kosztowa

Z uwagi na brak analiz ekonomicznych podmiotu odpowiedzialnego, za zgodą Ministra Zdrowia, ocenę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie zidentyfikowanych publikacji analiz. Informacje dotyczące oceny ekonomicznej stosowania erybuliny w rozpatrywanym wskazaniu odnaleziono w rekomendacji SMC i w raporcie ERG (*Evidence Review Group*) przygotowanym dla NICE. Dane pochodziły z krytycznej weryfikacji niepublikowanych analiz przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny. Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę Scottish Medicines Consortium została oceniona jako niewystarczająco wiarygodna. Natomiast w raporcie ERG stwierdzono, że wartość ICER w analizie podmiotu odpowiedzialnego została niedoszacowana. Według oszacowań własnych ERG dodatkowy koszt zyskanego QALY przy zastąpieniu erybuliną innych terapii (leczenie z wyboru lekarza, TPC) wynosi ok. 61,8 tys. £. Dotyczy to warunków brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej.

Według danych przekazanych przez pełnomocnika podmiotu odpowiedzialnego aktualna cena zbytu netto preparatu erybuliny - opakowanie ■■■, wynosi ■■■ PLN oraz cena detaliczna to ■■■ PLN za fiolkę. Koszt 21-dniowego cyklu leczenia erybuliną (1,4 mg/m² w 1. i 8. dniu cyklu) wynosi około ■■■ PLN, a miesięczny koszt terapii ■■■ PLN, przy miesięcznych kosztach najpowszechniej stosowanych terapii wynoszących ■■■ PLN dla kapecytabiny i ■■■ PLN i ■■■ PLN dla winorelbiny odpowiednio i.v. oraz p.o.

Wpływ na budżet płatnika

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

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.

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.

European Society for Medical Oncology (ESMO 2011) wymienia erybulinę jako jedną 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.

Prescrire 2011 nie rekomenduje stosowania erybuliny - rekomendacja sygnowana jest jako „nic 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.

Według Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG – 2012) 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 gemcytabiną, 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 nieakceptowalne.

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 odpowiedni 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.

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.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE – 2012) nie rekomenduje stosowania preparatu 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. 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 neutropeniczną 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 EMBRACE, 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.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN – 2012) 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.

Health Canada (2012) rekomenduje stosowanie 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. Wcześniejsza terapia powinna zawierać antracykliny i taksany, chyba, że pacjent nie kwalifikował się do ich otrzymywania. Stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny dla tej grupy pacjentów.

Rekomendacje finansowe

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.

Haute Autorité de Santé (HAS – 2012) rekomenduje finansowanie 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. Wcześniejsza terapia powinna zawierać antracykliny i taksany, chyba, że pacjent nie kwalifikował się do ich otrzymywania.

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

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE – 2012) nie rekomenduje finansowania 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. 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 EMBRACE, 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.

East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB – 2012) nie rekomenduje finansowania 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.

Scottish Medicines Consortium (SMC – 2011) nie rekomenduje finansowania preparatu 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. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5 grudnia 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11), uzupełnionego pismem z dnia 18 kwietnia 2012 roku (znak pisma: MZ-PL-460-14444-3/GB/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie 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, na podstawie art. 31 e ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska 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”.

Piśmiennictwo

1. 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”.
2. Raport 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 Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, czerwiec 2012.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.