



---

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 25/2011 z dnia 28 marca 2011 r.  
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych  
lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia  
gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład  
programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej)  
„Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy  
wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis (trabektedyna)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis (trabektedyna)” poprzez utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego uwzględniającego podtypy histologiczne mięsaków.

**Uzasadnienie stanowiska**

W ocenie Rady dostępne dowody naukowe nie są wystarczające do przeprowadzenia pełnej i wiarygodnej oceny efektywności klinicznej trabektedyny. Jednocześnie jednak, z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. z dużych prób klinicznych z randomizacją) jest mało prawdopodobne, w związku z czym ocena musi opierać się na dostępnych danych niższej jakości i opinii ekspertów klinicznych. W opinii Rady dostępne dowody naukowe i opinie ekspertów wskazują, że trabektedyna może być użyteczna w leczeniu ściśle wyselekcjonowanych chorych, z wybranymi podtypami zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich.

W opracowywaniu stanowiska Rada wzięła pod uwagę, że populacja docelowa obejmuje chorych z bardzo poważnym rokowaniem, którym nie można obecnie zaproponować żadnej innej terapii. W trudnej sytuacji chorych z mięsakami nieodpowiadającymi na leczenie istnieje potrzeba poszukiwania nowych metod i trabektedyna znajduje zastosowanie w takich sytuacjach, dając nadzieję na przedłużenie życia (o czas, który trudno określić). Liczba chorych jest niewielka, co przemawia za celowością uruchomienia programu zdrowotnego obejmującego ściśle monitorowanie chorych, w celu uzyskania lepszych danych.



Przy obecnej cenie trabektedyny koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest z dużym prawdopodobieństwem bardzo wysoki i przekracza próg opłacalności. Należy mieć na uwadze, że program terapeutyczny, którego założenia przedstawiono w analizach, jest propozycją podmiotu odpowiedzialnego i jego założenia nie są w pełni zgodne z opiniami ekspertów klinicznych, pozyskanymi przez Agencję. Założenia programu powinny zostać opracowane przez właściwego Konsultanta Krajowego.

### **Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną w trybie art. 31e ust 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej wykonanego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych<sup>1</sup>.

### **Problem zdrowotny**

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) są grupą nowotworów złośliwych wywodzących się głównie z mezodermy i (rzadziej) ektodermy, niejednorodną pod względem histologicznym i klinicznym. W klasyfikacji ICD-10 MTM ujęte są w dwóch kategoriach, jako „nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego” (C47) oraz „nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich” (C49). Najczęściej MTM spotykane są na kończynach (50%), na tułowie, w przestrzeni wewnątrz- i zaotrzewnowej (40%) oraz na głowie i szyi (10%). Rzadko powstają w przewodzie pokarmowym lub podścielisku przewodu pokarmowego<sup>1,2</sup>.

Klasyfikacji histologicznej MTM dokonuje się na podstawie pochodzenia komórkowego, jednak typu komórki nie uwzględnia się w ocenie stopnia złośliwości. Identyfikację poszczególnych podtypów mogą umożliwić dodatkowe badania, takie jak mikroskopia elektronowa, histochemia, cytometria przepływową, cytogenetyka, hodowle komórkowe, histologicznych. Do MTM zalicza się kilkanaście rozpoznań, zależnych od typu komórki, z której wywodzi się nowotwór. Obecnie najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym jest *histiocytoma malignum fibrosum* (40%), a następnie *liposarcoma* (25%), jednak częstość występowania danego typu zależy od lokalizacji guza. Rokowanie zależy od wielu czynników, w tym od zaawansowania, złośliwości histopatologicznej czyli stopnia zróżnicowania oraz od możliwości leczenia radykalnego. Średnie odsetki poresekcyjnego przeżycia 5-letniego wahają się, w zależności od czynników ryzyka, od 30 do 80%. Czynniki wiążące się z gorszym rokowaniem to: wiek chorego powyżej 60. roku życia, guz o średnicy powyżej 5 cm oraz niski stopień zróżnicowania histologicznego (G3, G4)<sup>1,2</sup>.

MTM występują rzadko. Zachorowalność szacuje się na 2 przypadki na 100 000, co oznacza około 800 nowych zachorowań rocznie w Polsce. Guzy te stanowią około 1% wszystkich rejestrowanych nowotworów złośliwych u dorosłych i około 10% nowotworów złośliwych u dzieci. Zachorowania następują w każdym wieku. Średnio 15% MTM występuje u osób w wieku poniżej 15 lat, a ok. 40% u osób w wieku 55 lat i starszych<sup>1,2</sup>.

## **Obecna standardowa terapia**

Trwałe wyleczenie chorego na MTM można osiągnąć jedynie dzięki radykalnemu leczeniu chirurgicznemu ogniska pierwotnego, a w przypadku przerzutów – radykalnemu chirurgicznemu usunięciu przerzutów. W stopniach zaawansowania TNM wyższych niż IA (tj. IB, IIA, IIB i IIC) stosuje się skojarzenie radykalnego leczenia chirurgicznego z radioterapią. W IV stopniu zaawansowania (N1, M1) zasadą jest rozpoczynanie leczenia od chemioterapii, a w przypadku uzyskania odpowiedzi i przy policzalnych, potencjalnie operacyjnych przerzutach – wykonanie operacji radykalnej ogniska pierwotnego w osłonie chemioterapii<sup>2</sup>.

Zaawansowanie miejscowe z obecnością czynników rozsiewu, bez przerzutów (G3-G4 i wielkość guza >10 cm – II stopień wg TNM, M0) jest wskazaniem do leczenia w ramach badań klinicznych, optymalnie z zastosowaniem chemioterapii i radioterapii przedoperacyjnej. U większości chorych z zaawansowanymi mięsakami podejmuje się próby chemioterapii wielolekowej z dokсорubicyną lub ifosfamidem, jako leczenie pierwotne lub uzupełniające. W sytuacji niepowodzenia takiego leczenia nie ma przyjętych standardów postępowania. Stosuje się kombinacje różnych leków cytostatycznych, o niskiej aktywności i ograniczonym zastosowaniu. Postępowanie jest wysoce zindywidualizowane. Poszczególne typy histologiczne MTM wykazują bardzo zróżnicowaną chemiowrażliwość (od stosunkowo wysokiej do oporności), ponadto część leków wykazuje działanie specyficzne w poszczególnych typach histologicznych<sup>2</sup>.

Dla populacji wskazanej jako przedmiot oceny (zaawansowane MTM) i zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem ocenianego produktu leczniczego (tj. po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub nie kwalifikujących się do takiego leczenia – patrz poniżej) nie można wskazać terapii standardowej, o udowodnionej skuteczności<sup>1</sup>.

## **Proponowana terapia**

Produkt leczniczy Yondelis (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01CX01), zawiera trabektedynę w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Trabektedyna uszkadza DNA komórki, zaburza cykl komórkowy i przyspiesza apoptozę, wykazując działanie antyroliferacyjne<sup>3</sup>. Produkt został dopuszczony do obrotu przez EMA w 2007 roku i posiada w Unii Europejskiej status leku sierocego (co oznacza dopuszczenie do obrotu „w wyjątkowych okolicznościach”, bez uzyskania pełnych informacji standardowo wymaganych w procesie rejestracji)<sup>1</sup>.

Produkt leczniczy Yondelis wskazany jest do leczenia pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia tymi lekami. Dane dotyczące skuteczności opierają się głównie na wynikach uzyskanych u pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi. Lek można podawać dorosłym pacjentom z prawidłowymi parametrami hematologicznymi (bez neutropenii i trombocytopenii), bez objawów upośledzenia czynności wątroby i nerek<sup>3</sup>.

Aktualnie trabektedyna jest finansowana ze środków publicznych w ramach świadczenia gwarantowanego w zakresie programów zdrowotnych „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

### **Efektywność kliniczna**

Efektywność kliniczną trabektedyny w zaawansowanych mięsakach tkanek miękkich oceniono na podstawie analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny i krytycznej weryfikacji przedstawionych materiałów<sup>1</sup>. Do przedłożonego przez podmiot odpowiedzialny przeglądu systematycznego włączono wszystkie badania, w których stosowano trabektedynę w II lub kolejnych liniach terapii, u dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich. W procesie weryfikacji oceniono, że przedstawiony przegląd jest kompletny i spełnia kryteria wiarygodnej oceny świadczeń zdrowotnych<sup>1</sup>.

Do oceny skuteczności w przeglądzie systematycznym włączono jedno badanie II fazy z randomizacją, w którym porównywano 2 schematy leczenia trabektedyną i 3 badania jednoramienne II fazy. Nie odnaleziono żadnego badania umożliwiającego porównanie z inną interwencją (aktywną lub placebo/brakiem leczenia). Do badania z randomizacją (badanie rejestracyjne) włączono chorych z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi. W pozostałych badaniach leczono pacjentów z zaawansowanymi/przerzutowymi mięsakami tkanek miękkich. W badaniu rejestracyjnym, do którego włączono 270 chorych, wykazano, że zastosowanie trabektedyny w dawce 1,5 mg/m<sup>2</sup> w postaci 24-godzinnej wlewu dożylnego raz na 3 tygodnie (q3wk 24-h) w porównaniu do stosowania jej w dawce 0,58 mg/m<sup>2</sup> w postaci 3-godzinnej wlewu podawanego co tydzień (qwk 3-h), przez 3 tygodnie w trakcie 4-tygodniowego cyklu pozwala na uzyskanie istotnego wydłużenia czasu do progresji (mediana: 3,7 vs 2,3 mies.; HR=0,73, 95%CI: 0,55-0,97), jak również czasu przeżycia bez progresji choroby i czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu przeżycia całkowitego była dłuższa w grupie q3wk 24-h, jednak różnica nie była statystycznie istotna.

W ramach badania rejestracyjnego przeprowadzono ponadto porównanie czasu do progresji podczas leczenia trabektedyną z historycznymi wynikami tych samych chorych, odnotowanymi w leczeniu chemioterapią wcześniejszej linii. W przypadku 31-37% pacjentów (w zależności od dawkowania) czas do progresji w leczeniu trabektedyną był o co najmniej 33% dłuższy niż u tych samych pacjentów w poprzedniej linii leczenia (innymi chemioterapiami)<sup>1,4</sup>.

W procesie oceny dowodów naukowych zauważono, że cytowane wyniki z badania rejestracyjnego uzyskano w populacji pacjentów w dobrym stanie klinicznym (ECOG 0 i 1); dane dotyczące skuteczności trabektedyny u chorych w gorszym stanie (których można się spodziewać w praktyce klinicznej) są bardzo ograniczone. Ponadto należy mieć na uwadze, że przytoczone wyniki uzyskano w 2 typach mięsaków (tłuszczakomięsak i mięsak

gładkokomórkowy), natomiast w pozostałych badaniach, do których włączono pacjentów z innymi typami mięsaków, obserwowano znacznie gorsze wyniki leczenia<sup>1</sup>.

Odnalezione w procesie oceny wytyczne praktyki klinicznej w większości nie zawierają szczegółowych rekomendacji dotyczących stosowania trabektedyny, z wyjątkiem wytycznych ESMO (*European Society of Medical Oncology*), w których zaleca się podawanie trabektedyny w chemioterapii drugiego rzutu, po niepowodzeniu standardowej chemioterapii pierwszego rzutu (bazującej na antracyklinach i ifosfamidzie)<sup>1</sup>.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Bezpieczeństwo trabektedyny oceniono w oparciu o przegląd systematyczny przedłożony przez podmiot odpowiedzialny oraz jego krytyczną weryfikację. Do oceny skuteczności we wspomnianym przeglądzie włączono 4 badania wymienione wyżej w ocenie efektywności klinicznej oraz 8 dodatkowych badań o niższej wiarygodności<sup>1</sup>.

Z oceny dowodów naukowych wynika, że działania niepożądane są bardzo częste i występują u ponad połowy leczonych. Obejmują uszkodzenia wątroby, mięśni poprzecznie prążkowanych, neutropenię, osłabienie, gorączkę i biegunkę. Z powodu działań niepożądanych kilka procent chorych rezygnowało z leczenia, również kilka procent musiało być hospitalizowanych, a 2-3% zmarło.

W badaniu rejestracyjnym, w populacji z *liposarcoma* i *leiomyosarcoma*, działania niepożądane, w większości  $\leq 2$  stopnia wg CTC, wystąpiły u 75,8% leczonych, a leczenie z powodu działań niepożądanych przerwało 4,6% pacjentów. Odsetek pacjentów, którzy wymagali hospitalizacji w związku z wystąpieniem u nich działań niepożądanych w konsekwencji zastosowanego leczenia, wyniósł ogółem 5%. Zgon w wyniku zastosowanego leczenia wystąpił u 3,1% pacjentów w grupie q3wk 24-h oraz 2,3% pacjentów w grupie qwk 3-h. Działania niepożądane w 3/4 stopniu wg. CTC to objawy ogólne (nudności, wymioty, zmęczenie, osłabienie) oraz działania hematologiczne (głównie neutropenia, z mniejszą częstością anemia, trombocytopenia) oraz odchylenia w badaniach laboratoryjnych (głównie wzrost transaminaz wątrobowych). Działania niepożądane ustępowały po redukcji lub zaprzestaniu leczenia. Nie obserwowano kumulacji toksyczności wraz z kolejnymi cyklami leczenia<sup>1,4</sup>.

Rada zauważa, że trabektedyna jest lekiem silnie toksycznym, zwrócono jednak również uwagę na fakt silnej toksyczności innych terapii stosowanych w populacji docelowej, tj. schematów bazujących na antracyklinach.

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

W opinii Rady, wobec braku badań umożliwiających ocenę efektywności klinicznej trabektedyny w porównaniu z innymi terapiami oszacowanie efektywności ekonomicznej ma bardzo ograniczoną wartość. W analizie użyteczności kosztów przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny trabektedynę (finansowaną w ramach postulowanego przez autorów analizy programu terapeutycznego) porównano z opieką paliatywną (*best supportive care*), w horyzoncie 5-letnim, z perspektywy płatnika świadczeń zdrowotnych

(NFZ+pacjent), w populacji chorych z tłuszczakomięsakami, mięsakami gładkokomórkowymi i złośliwymi maziówczakami, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami. Oszacowany (przy optymistycznych – w opinii Rady - założeniach) koszt uzyskania QALY przekracza przyjęty próg opłacalności terapii (trzykrotną wartość PKB *per capita*). Ponadto, z uwagi na ograniczenia danych dotyczących względnej efektywności klinicznej – wiarygodne oszacowanie opłacalności trabektedyny nie jest obecnie możliwe<sup>1</sup>.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny oszacowano wpływ na budżet płatnika (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta) decyzji o zaprzestaniu finansowania trabektedyny oraz decyzji o zmianie finansowania, w postaci utworzenia programu zdrowotnego. W procesie weryfikacji zauważono, że w analizie wpływu na budżet przyjęto inne niż w analizie ekonomicznej założenie dotyczące leczenia pacjentów w przypadku braku finansowania trabektedyny (zamiast leczenia objawowego – aktywna chemioterapia o wyższych kosztach). Wspomniane założenie nie jest zgodne z opiniami dotyczącymi leczenia chorych z MTM, uzyskanymi przez Agencję od ekspertów klinicznych, a jego przyjęcie zawyża koszty scenariusza, w którym trabektedyna nie jest finansowana (w związku z tym przedstawione oszacowania nie są wiarygodne). Inkrementalne oszczędności z zaprzestania finansowania trabektedyny oszacowano na 3,7 milionów złotych rocznie – jednak, w związku z opisanym założeniem, kwota ta jest zanizona. Koszt inkrementalny utworzenia programu terapeutycznego (propozycja podmiotu odpowiedzialnego) oszacowano, w kolejnych latach horyzontu czasowego, na 0,76, 1,4 i 2,05 milionów złotych<sup>1</sup>.

Finansowanie produktu leczniczego Yondelis ze środków publicznych w leczeniu MTM zostało pozytywnie zarekomendowane przez HAS (Francja, 2008) i NICE (Wielka Brytania, 2010; finansowanie w zawężonej populacji, z uwzględnieniem mechanizmu podziału ryzyka). Negatywne rekomendacje dotyczące finansowania wydało SMC (Szkocja, 2010; ze względu na zbyt wysoki koszt uzyskania efektu zdrowotnego) i AWMSG (Walia, 2008; nieudowodniona efektywność kliniczna i opłacalność)<sup>1</sup>.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

### **Piśmiennictwo:**

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Trabektedyna (Yondelis®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ – chemioterapii niestandardowej”. Raport Nr: AOTM-OT-387. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Warszawa, marzec 2011.
2. Rutkowski P, Nowecki ZI (red.): Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych. Warszawa: Medical Tribune Polska sp. z o.o., 2009.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Yondelis®
4. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, Hande KR, Keohan ML, Samuels BL, Schuetz S, Lebedinsky C, Elsayed YA, Izquierdo MA, Gómez J, Park YC, Le Cesne A. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 1;27(25):4188-96.

