



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Biuro Prezesa

Trabektedyna w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy jajnika (kod ICD 10 C.56)

Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń
gwarantowanych realizowanych w ramach programu
chemioterapii niestandardowej

Raport Nr: AOTM-BP-431-4(4)/2013

Warszawa, październik 2013 r.

Zastosowane skróty:

AHS – Alberta Health Service

AUC – Area Under the Curve – pole pod krzywą stężeń – miara ilości leku jaka dociera do krążenia ogólnego w postaci nie zmienionej.

BMJ-TAG – BMJ Technology Assessment Group

CR – complete response – odpowiedź całkowita

CTH - chemioterapia

ESMO – European Society for Medical Oncology

FAD – Final Appraisal Determination – ostateczna ocena

FIGO – Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique Międzynarodowa Federacja

Położników i Ginekologów

FPS – Fully platinum sensitive – pełna platynowrażliwość

HR – hazard risk – ryzyko względne

IP – Intraperitoneal – dootrzewnowo

NIHR – National Institute for Health Research

NCI-CTCAE – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NCI – National Cancer Institute

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

OR – odds ratio – iloraz szans

ORR – Overall response rate – współczynnik odpowiedzi - współczynnik określający liczbę osób z kompletną odpowiedzią bądź częściową, ocenia działanie przeciwnowotworowe leku

OS – overall survival – przeżycie całkowite

PFI - Progression-free interwał

PFS – Progression-free survival – czas wolny od progresji – definiowany jako czas jaki upłynął od randomizacji do progresji choroby albo śmierci

PLDH – Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride – pegulowany liposomalny chlorowoderek doksorubicyny

PPS – partially platinum sensitive – częściowo platynowrażliwe

PR – partial response – odpowiedź częściowa

PUO – Polska Unia Onkologii

STA – single technology appraisal.- ocena jednej technologii

TTP – time to progress – czas do progresji – definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby (zgony przed progresją nie są uwzględniane)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	6
3. Interwencje wnioskowane i komparatory.....	14
3.1.1. Interwencja.....	14
3.1.2. Zagadnienia rejestracyjne.....	14
3.1.3. Wskazania zarejestrowane	15
3.1.4. Wskazania, których dotyczy wnioski	15
3.1.5. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie.....	15
4. Opinie ekspertów	16
5. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne.....	16
6. Finansowanie ze środków publicznych	18
7. Wskazanie dowodów naukowych	19
7.1.1. Metodologia analizy klinicznej	19
7.1.2. Wyniki analizy klinicznej	20
7.1.3. Badania wtórne	20
7.1.4. Bezpieczeństwo.....	24
8. Podsumowanie	28
Opis wnioskowanej technologii medycznej	30
Bezpieczeństwo stosowania	31
Skuteczność praktyczna	31
Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej	31
Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach.....	31
9. Piśmiennictwo	31

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma
zlecającego

08-08-2013
MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Trabektedyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.56

Typ zlecenia:

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
- x (usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- X 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

Wnioskowana technologia medyczna:

trabektedyna

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

w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.56 (nowotwór złośliwy raka jajnika)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes 1

Polígono Industrial La Mina

28770 Colmenar Viejo (Madryt)

Hiszpania

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie trabektedyny w nowotworze złośliwym jajnika.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

W korespondencji z dnia 8 sierpnia 2013 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie trabektedyny w nowotworze złośliwym jajnika.

W odpowiedzi na powyższą korespondencję oraz mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych danych, Prezes AOTM wystąpił do Ministra Zdrowia z prośbą o akceptację wykonania skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

Pismem z dnia 28.08.2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13 Minister Zdrowia wyraził zgodę na dokonanie skróconej oceny przedmiotowej technologii medycznej, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań trabektedyny oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

2.1. Problem zdrowotny

ICD 10: C56 – Nowotwór złośliwy jajnika

Ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika ma pochodzenie nabłonkowe (rak).

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika;
- nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika);
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha)
- wczesny niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, nieskuteczne stymulacje owulacji.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają:

- stosowanie antykoncepcji hormonalnej,
- okluzja jajowodów,

- wycięcie macicy i karmienie piersią.

Diagnostyka

Obecnie nie mają zastosowania przesiewowe badania w kierunku raka jajnika, co dotyczy również chorych pozostających pod kontrolą ze względu na rozpoznaną mutację w genach BRCA. Nadal wykrycie raka jajnika we wczesnych postaciach dotyczy niewielkiego odsetka kobiet (20–30%). W pozostałej grupie (około 70%) nowotwór rozpoznaje się w wyższych stopniach zaawansowania (III i IV).

Tabela 1 Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika według FIGO (1988 r.)

Stopień	Charakterystyka
I	Nowotwór ograniczony do jajników
IA	Zajęcie jednego jajnika, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IB	Zajęcie obu jajników, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IC	Zajęcie torebki, pęknięcie torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych
II	Nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy
IIA	Zajęcie macicy lub jajowodów
IIB	Zajęcie innych narządów miednicy (pęcherz moczowy, odbytnica lub pochwa)
IIC	Dodatkowo obecność komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach otrzewnowych
III	Obecność nowotworu w jamie brzusznej lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
IIIA	Mikroskopowe ogniska nowotworu w jamie brzusznej poza miednicą
IIIB	Ogniska o średnicy 2 cm
IIIC	Ogniska o średnicy > 2 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
IV	Przerzuty odległe
IVA	Do wątroby
IVB	Do narządów odległych

W raku jajnika nie ma objawów patognomonicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne. We wczesnych stopniach zaawansowania stwierdza się obecność guza w przydatkach. U chorych z zaawansowanym nowotworem — oprócz obecności guza w przydatku/ach — występuje płyn w jamie otrzewnej brzusznej i/lub opłucnej, a także stwierdza się podwyższone stężenie antygenu CA125 (u ok. 70% chorych). U części chorych jajniki mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej.

Diagnostyka przedoperacyjna obejmuje następujące badania:

- podmiotowe i przedmiotowe;
- ginekologiczne per vaginam i per rectum wraz z badaniem przy użyciu wzierników pochwowych;
- USG przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- stężenia antygenów surowiczych (CA125, CA15.3, CA19.9 oraz CEA);
- RTG lub KT klatki piersiowej;
- KT miednicy i jamy brzusznej.

W określonych sytuacjach (głównie w przypadku diagnostyki różnicowej z guzami przerzutowymi) zastosowanie mają gastroscopia, kolonoskopia oraz mammografia. Diagnozę raka jajnika stawia się na podstawie patomorfologicznej oceny materiału uzyskanego w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego. W wyjątkowych sytuacjach jest możliwe ustalenie rozpoznania na podstawie materiału uzyskanego drogą biopsji płynu z jamy otrzewnej lub opłucnej, węzłów chłonnych lub przerzutu w wątrobie.

Przeprowadza się ocenę patomorfologiczną w celu lepszego dobrania terapii. Raki jajnika dzielą się na surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, Brennera, mieszane i niezróżnicowane. W każdym przypadku należy dążyć do określenia zróżnicowania histologicznego (G1, G2 lub G3).

Leczenie

Podstawą leczenia pierwotnego jest postępowanie skojarzone, które obejmuje terapię chirurgiczną oraz CTH.

Leczenie chirurgiczne

Cele leczenia chirurgicznego obejmują: potwierdzenie rozpoznania raka jajnika, określenie stopnia zaawansowania oraz maksymalną cytoredukcję nowotworu.

W niskich stopniach zaawansowania (I–IIA) leczenie chirurgiczne obejmuje:

- obustronne usunięcie przydatków;
- całkowite wycięcie macicy;
- wycięcie sieci większej;
- pobranie płynu i popłuczyn do badania cytologicznego;
- pobranie rozmazów oraz losowe pobranie wycinków z otrzewnej;
- wykonanie limfadenektomii miednicznej i aortalnej.

W przypadku nowotworu o wyższym stopniu zaawansowania (IIB–IV) celem zabiegu jest optymalna cytoredukcja (zgodnie z obecną definicją: pozostawienie zmian < 1 cm). Należy dążyć do usunięcia wszystkich widocznych zmian nowotworowych. W przypadku braku całkowitej cytoredukcji należy rozważyć po 3 cyklach CTH operację odroczonej (interval

debulking surgery/interval cytoreductive surgery), a następnie kontynuować CTH (ogółem 6 cykli).

Chemioterapia pierwszej linii

Leczenie pierwszej linii składa się z 6 cykli CTH z zastosowaniem pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i taksonidu (paklitaksel) podawanych co 21 dni. Obie pochodne platyny w skojarzeniu z paklitaksem cechują się identyczną skutecznością. Za stosowaniem karboplatyny przemawia lepsza tolerancja oraz wygoda podawania. Standardowym schematem CTH jest paklitaksel w dawce 175 mg/m² i karboplatyna w dawce według AUC 5–7. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel jest wskazaniem do stosowania schematów dwulekowych z docetaksem. Leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym jest wskazane jedynie u chorych z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami < 1 cm. Inną opcją jest CTH z paklitaksem podawanym co 7 dni w dawce 80 mg/m² (tab. 10). Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z CTH (paklitaksel 175 mg/m² i karboplatyna AUC 5–7,5) z następowym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) wydłuża czas przeżycia do progresji bez wpływu na czas przeżycia całkowitego i nie należy do standardowego postępowania.

Tabela 2 Opcje chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania (PUO)

FIGO			Rodzaj chemioterapii
I	A/B	G1	Obserwacja
	A/B	G2	Paklitaksel 175 mg/m ² i.v. (wlew 3-godzinny) dzień 1. + karboplatyna AUC 5–7 i.v. (wlew 1-godzinny) dzień 1., co 21 dni
	A/B	G3	
	C		
II-IV			Paklitaksel 175 mg/m ² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni lub Paklitaksel 135 mg/m ² i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75–100 mg/m ² i.p. w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m ² i.p. w dniu 8.** lub Paklitaksel 80 mg/m ² i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 6 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni lub Docetaksel 60–75 mg/m ² i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna i.v. AUC 5–6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni

W przypadku gdy nie ma możliwości pierwotnego wycięcia, możliwe jest stosowanie wstępnej CTH (paklitaksel i karboplatyna w standardowych dawkach). Do leczenia można kwalifikować chore z histologicznym lub cytologicznym potwierdzeniem raka jajnika, obecnością guza w przydatkach oraz stosunkiem CA125 do CEA 25:1.

Po zakończeniu CTH pierwszej linii należy przeprowadzić ocenę wyników leczenia. Chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać kontroli. Badania kontrolne powinno się wykonywać co 3 miesiące do 3 lat, a następnie co 6 miesięcy do 5 lat i później co 12 miesięcy. Badanie kontrolne powinno obejmować wywiad oraz badanie kliniczne (badania obrazowe wykonuje się jedynie w przypadku podejrzenia wznowy). Dyskusyjne jest oznaczanie markera CA125 w trakcie obserwacji (rozpoczynanie CTH drugiej linii jedynie w sytuacji wzrostu CA125 nie wydłuża czasu przeżycia, pogarsza natomiast jego jakość).

W przypadku reemisji zasadniczą metodą leczenia jest paliatywna CTH, ale w określonych przypadkach należy rozważyć terapię chirurgiczną

Chemioterapia II linii

Kryterium doboru II linii CTH jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. Efekt leczenia pierwszego rzutu i czas, jaki upłynął od zakończenia I linii leczenia, wyznacza kategorie chorych:

- platynoniewrażliwość — progresja nowotworu podczas I linii leczenia;
- platynooporność — nawrót do 6 miesięcy od zakończenia I linii leczenia;
- częściowa platynowrażliwość — nawrót w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia;
- platynowrażliwość — nawrót po 12 miesiącach od zakończenia pierwszej linii leczenia.

U chorych z pierwotną niewrażliwością oraz platynoopornością nie wykazano większej skuteczności CTH wielolekowej wobec monoterapii i zaleca się udział tej grupy pacjentek w badaniach klinicznych oceniających nowe metody leczenia lub jednolekową CTH. W leczeniu nawrotów platynowrażliwych optymalna jest reindukcja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien odnosić się do spodziewanej toksyczności leczenia). Odpowiedź na CTH drugiej linii należy monitorować przy wykorzystaniu markera CA125 i badań obrazowych (wykonywanych z częstotliwością co 2 cykle). Brak odpowiedzi na dwie linie leczenia jest wskazaniem do odstąpienia od CTH. Istotny wpływ na czas przeżycia mają jedynie doszczętne resekcje.

Tabela 3 Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii

Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny	Chemioterapia
Pierwotna niewrażliwość (refractory) Platynooporne (resistance)	Udział w badaniach klinicznych Liposomalna doksorubicyna Topotekan Gemcytabina Paklitaksel w rytmie co 7 dni
Częściowo wrażliwe na platynę Wrażliwe na platynę	Paklitaksel + karboplatyna Gemcytabina + karboplatyna Liposomalna doksorubicyna + karboplatyna Karboplatyna w monoterapii

2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Tabela 4 Wykaz leków refundowanych, wskazanych przez ekspertów jako świadczenia alternatywne w porównaniu do trabektedyny w we wskazaniu ICD-10: C56, wyciąg z obwieszczenia MZ (stan na wrzesień 2013).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Wysokość limitu finansowania	Wskazania refundowane	Poziom odpłatności
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0. Carboplatinum	18,9	16,6	C.6.	bezpłatne
		1 fiol. po 15 ml		41,9	44,41		
		1 fiol. po 45		102,06	108,18		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Wysokość limitu finansowania	Wskazania refundowane	Poziom odpłatności				
		ml									
		1 fiol. po 60 ml		193,32	199,24						
		1 fiol. po 100 ml		270	286,2						
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml		22,68	16,6						
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml		58,32	49,81						
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml		168,48	149,43						
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml		194,4	199,24						
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml		270	286,2						
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml		46,99	49,81						
		1 fiol. a 45 ml		123,9	131,33						
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml		172,8	149,43						
		1 fiol.a 5 ml		19,44	16,6						
		1 fiol.a 15 ml		43,2	45,79						
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml		216	199,24						
		1 fiol.a 5 ml		24,84	16,6						
		1 fiol.a 15 ml		41,91	44,42						
		1 fiol. po 45 ml	102,29	108,43							
	Doxorubicinum	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4555,16	C.21.	bezpłatne				
				Gemcitabinum	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml			1 fiol. a 10 ml	19,44	20,61	C.28.a.; C.28.b.
1 fiol. a 50 ml								72,36	76,7		
1 fiol. a 2 g								140,4	148,82		
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml					1 fiol. a 25 ml			170,5	109,9		
					1 fiol. a 5 ml			36,78	21,98		
					1 fiol. a 50 ml			493,13	219,8		
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg				1 fiol.	20,74			21,98			
				Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.			64,1	67,95		
Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml					1 fiol. a 10 ml			32,4	21,98		
				1 fiol. a 50 ml	108			109,9			

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Wysokość limitu finansowania	Wskazania refundacyjne	Poziom odpłatności
		1 fiol. a 100 ml		162	164,85		
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 20 ml		54	21,98		
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml		135	54,95		
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml		270	109,9		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 5 ml		54	21,98		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 25 ml		270	109,9		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. a 50 ml		540	219,8		
	Gitrabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 0,2 g		36,78	21,98		
		1 fiol. a 1g		170,5	109,9		
		1 fiol. a 2 g		341	219,8		
	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 0,2 g		43,2	21,98		
	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	5 fiol. a 0,2g		216	109,9		
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5 ml	1032.0, Paclitaxelum	31,32	33,2	C.47.	bezpłatne
		1 fiol. a 16,7 ml		54	57,24		
		1 fiol. a 25 ml		75,6	80,14		
		1 fiol. a 50 ml		151,2	160,27		
		1 fiol. a 100 ml		313,2	331,99		
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5ml		32,4	34,34		
		1 fiol. a 25ml		145,8	154,55		
		1 fiol. a 50ml		291,6	309,1		
		1 fiol. a 16,7ml		97,2	103,03		
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. a 5 ml		48,12	51,01		
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 16,7 ml		160,41	170,03		
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 25 ml		240,61	255,05		
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 50 ml		481,23	510,1		
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		31,49	33,38		
		1 fiol. a 16,7 ml		55,08	58,38		
		1 fiol. a 50 ml		153,68	162,9		
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania	1sz. - 1 fiol. a		481,14	510,01		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Wysokość limitu finansowania	Wskazania refundowane	Poziom odpłatności
	roztworu do infuzji, 6 mg/ml	300 mg					bezpłatne
		1 szt. - 1 fiol. a 30 mg		68,04	51,01		
		1sz. - 1 fiol. a 100 mg		226,8	170,03		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		1026,86	510,1		
		1 fiol. a 5 ml		100,22	51,01		
		1 fiol. a 16,67 ml		313,63	170,03		
		1 fiol. a 43,33 ml		843,48	442,09		
Topotecanum	HYCAMTIN, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	1038.1, Topotecanum inj.	1193,4	858,6	C.57.2	bezpłatne
	HYCAMTIN, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 17 ml	954,72	686,88	C.57.2		
	HYCAMTIN, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	386,1	409,27	C.57.1		
	HYCAMTIN, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	1544,4	1637,06	C.57.1		
	Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	97,2	103,03	C.57.2		
	Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.	625,03	662,53			
	TOPOTECAN KABI, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 6 ml	321,3	340,58			
		5 fiol. a 6 ml	1606,5	1702,89			
	Topotecan Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 4 ml	319,36	338,52			
	Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4ml	5 fiolek a 4 ml	1836	1946,16			
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol. a 1 ml	864	858,6			
		5 fiol. a 4 ml	3240	3434,4			
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 1ml	102,6	108,76			
		1 fiolka a 2ml	205,2	217,51			
		1 fiolka a 4ml	313,2	331,99			
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	98,29	104,19			
1 fiol. a 4 ml		319,36	338,52				

2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczba zachorowań w Polsce

Rok	Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy jajnika
2008	3280
2009	3474
2010	3587

Źródło: Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii

Wg eksperta klinicznego stosowanie trabektedyny w przedmiotowym wskazaniu dotyczyłoby ok. 600 pacjentów (nawrót choroby po 6-12 miesięcy od zakończenia wcześniejszej chemioterapii).

3. Interwencje wnioskowane i komparatory

3.1.1. Interwencja

3.1.2. Zagadnienia rejestracyjne

Na terenie Rzeczypospolitej Polskiej zarejestrowany jest jeden produkt leczniczy zawierający trabektedynę Yondelis®

Trabektedyna (Yondelis®)

Kod ATC: L01CX01 (leki przeciwnowotworowe)

Trabektedyna wiąże się z dużym rowkiem DNA zginając helisę do głównego rowka. Takie wiązanie z DNA uwalnia kaskadę zdarzeń wpływających na szereg czynników transkrypcyjnych, białka wiążące DNA i ścieżki naprawy DNA powodując zaburzenia cyklu komórkowego. Wykazano antyproliferacyjne działanie trabektedyny in vitro i in vivo wobec szeregu ludzkich linii komórek raka i guzów doświadczalnych, w tym złośliwych takich jak mięsaki, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika i czerniak złośliwy. W leczeniu mięsaka tkanek miękkich zalecana dawka wynosi 1,5 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny, z trzytygodniową przerwą pomiędzy cyklami. Zdecydowanie zaleca się podawanie leku przez cewnik założony do żyły centralnej. Wszystkim pacjentom należy podać kortykosteroidy w celu profilaktyki przeciwwymiotnej, ale również w związku z ochronnym działaniem tego leku na wątrobę. W razie potrzeby można podać dodatkowe leki przeciwwymiotne.

Leczenie lekiem Yondelis® można stosować w przypadku spełniania przez pacjenta poniższych wymaganych kryteriów:

Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$

Liczba płytek $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$

Bilirubina \leq górna granica normy (GGN)

Fosfataza zasadowa $\leq 2,5 \times$ GGN (należy brać pod uwagę izoenzymy wątrobowe 5-nukleotydyazy lub GGT, jeśli podwyższenie może być pochodzenia kostnego).

Albumina $\geq 25\ \text{g/l}$.

Aminotransferaza alaninowa (AlAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $\leq 2,5 \times$ GGN
Klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min (monoterapia), stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ mg/dl ($\leq 132,6$ μ mol/l) lub klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min (terapia skojarzona)
Kinaza kreatynowa (CK) $\leq 2,5 \times$ GGN.

Yondelis jest zarejestrowany w procedurze centralnej, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu– 17 września 2007 r.:

· 0,25 mg (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)

o Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu EU/1/07/417/001

· 1,00 mg (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)

o Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu EU/1/07/417/002

W dniu 30 maja 2001 r. Komisja Europejska uznała preparat Yondelis (trabektedyna), uprzednio znany pod nazwą ekteinascydyna 743 (ET-743), za lek sierocy (EU/3/01/039) w leczeniu mięsaka tkanek miękkich. Następnie Komisja Europejska uznała trabektedynę za lek sierocy (EU/3/03/171) w leczeniu raka jajnika.

3.1.3. Wskazania zarejestrowane

Lek Yondelis jest wskazany 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 Yondelis w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD) jest wskazany w leczeniu pacjentów z wznową raka jajnika wrażliwego na związki platyny.

3.1.4. Wskazania, których dotyczy wnioski

Leczenie złośliwego nowotworu jajnika kod ICD-10 C59

3.1.5. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Yondelis® jest refundowany w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C 48, C49)

Tabela 6 Opinia eksperta na temat wskazań do stosowania trabektedyny poza leczeniem raka jajnika.

ekspert	opinia
Konsultant Krajowy – Onkologia Kliniczna prof. dr hab. n med. Maciej Krzakowski	Trabektedyna jest zarejestrowana do stosowania w leczeniu chorych na niektóre mięsaki tkanek miękkich (tłuszczakomięsak i mięsak gładkokomórkowy) w stadium zaawansowanym po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem antracyklin i ifosfamidu lub chorych, którzy nie kwalifikują się do stosowania wymienionych leków. W Polsce rocznie stosowanie trabektedyny w wymienionym wskazaniu może być rozważane u około 50 chorych rocznie.

4. Opinie ekspertów

Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

„Finansowanie trabectedyny w leczeniu chorych na zaawansowanego raka jajnika nie powinno być rozważone, ponieważ:

- nie potwierdzono – w dotychczasowych badaniach – korzyści pod względem znamienego wpływu na czas przeżycia ogółem;
- wykazano – w dotychczasowych badaniach – znaczną i klinicznie istotną toksyczność;
- nie wykazano korzystnego wpływu na jakość życia chorych
- nie wykazano – w badaniach z bezpośrednim porównaniem – wyższości w porównaniu do innych schematów chemioterapii (np. pochodna platyny i gemcytabina) „

Prof. dr hab. med. Włodzimierz Sawicki

„W mojej opinii zastosowanie tej procedury powinno być możliwe w ramach chemioterapii niestandardowej u wybranych chorych z nawrotem raka jajnika częściowo platyno wrażliwym (nawrót choroby pomiędzy 6 a 12 miesiącem od zakończenia pierwszej linii leczenia) oraz w całej grupie pacjentek platyno wrażliwych, u których stwierdzono uczulenie na pochodne platyny, stosowane powszechnie w II linii leczenia tych chorych. Dotychczasowe dane naukowe są niewystarczające do rekomendowania tego leku do stosowania w całej grupie pacjentek ze wznową raka jajnika. Powyższą decyzję podjęto po przeanalizowaniu opublikowanych wyników badania OVA-301, jedynego dotychczas badania III fazy. „

5. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

5.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych (data ostatniego wyszukiwania 23.10.2013 r., użyte słowa kluczowe: trabectedin, Yondelis®, ovarian cancer, guideline, recommendation, health planning guidelines), nie odnaleziono, żadnej rekomendacji zalecającej stosowanie trabectedyny w leczeniu zaawansowanego raka jajnika.

Odnaleziono 6 rekomendacji leczenia zaawansowanego raka jajnika. Większość z nich zaleca stosowanie (w zależności od stopnia rozwoju nowotworu oraz analizy konkretnego przypadku), związek na bazie platyny (najczęściej karboplatyna) w monoterapii lub podawana dodatkowo z taksoidem (najczęściej paklitaksel).

Tabela 7 Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia raka jajnika.

Kraj	Organizacja rok	Rekomendacje (stopnie według FIGO)
USA	NCCN 2013	Rekomendowane schematy pierwszej linii leczenia I stopień: – karboplatyna + paklitaksel albo docetaksel (IV) II-IV stopień: – Paklitaksel + cisplatyna (IP) – paklitaksel + karboplatyna (IV) – docetaksel + karboplatyna (IV) – dose-dense paklitaksel + karboplatyna (IV) Inne schematy

Kraj	Organizacja rok	Rekomendacje (stopnie według FIGO)
		II-IV stopień: – Bevacizumab + paklitaksel + karboplatyna (IV)
USA	NCI 2013	I stopień: – operacyjne usunięcie II i IC stopień: – systematyczna chemioterapia oparta na związku pochodnym platyny w monoterapii bądź w połączeniu z taksoidami III i IV stopień: – cisplatyna, karboplatyna w monoterapii bądź w połączeniu z taksoidami (najczęściej paklitaksel) – na podstawie uzyskanych danych nie zalecają bevacizumabu jako pierwszej linii leczenia
UK	NHS 2013	związek platyny (karboplatyna) w monoterapii lub w połączeniu z drugim lekiem najczęściej paklitakselem
Europa	ESMO 2013	I stopień ze średnim bądź wysokim ryzykiem: – 6 cykli chemioterapii – karboplatyny (IV) II B – IIIC stopień: – 6 cykli karboplatyny + paklitaksel (IV) IV stopień: – 6 cykli platynowiec + paklitaksel
Kanada	AHS 2013	IA-B- G 2: chemioterapia dostosowana na podstawie badania histologicznego IC-IIA – G 1-3: karboplatyna + paklitaksel od 3 do 6 cykli w zależności oceny histologicznej IIB/IIC – od 3 do 6 cykli chemioterapii III/IV – od 3 do 6 cykli chemioterapii

Kraj	Organizacja rok	Rekomendacje (stopnie według FIGO)			
Polska	PUO 2011	FIGO			Rodzaj chemioterapii
		I	A/B	G1	Obserwacja
			A/B	G2	Paklitaksel 175 mg/m ² IV (wlew 3-godzinny) dzień 1. + karboplatyna AUC 5–7 IV (wlew 1-godzinny) dzień 1., co 21 dni
			A/B	G3	
			C		
II-IV			Paklitaksel 175 mg/m ² IV (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 IV (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni lub Paklitaksel 135 mg/m ² IV (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75–100 mg/m ² i.p. w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m ² IP w dniu 8 lub Paklitaksel 80 mg/m ² IV (wlew 1-godzinny) w dniu 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 6 IV (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni lub Docetaksel 60–75 mg/m ² IV (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna IV AUC 5–6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni		

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Nie odnaleziono informacji na temat rekomendacji finansowania trabectedyny we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika.

6. Finansowanie ze środków publicznych

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 8 Wnioski na chemioterapię niestandardową trabectedyną w okresie 2012- pierwszy kwartał 2013

Rok	Kod rozpoznania wg ICD 10	Nazwa międzynarodowa	Liczba wniosków	Liczba PESELi	Liczba wydanych zgód	Liczba PESELi	Wartość leku dla cyklu – zgoda
2012	C.56	Trabectedinum	6	10	6	7	2 500 346,98
01-03.2013	C.56	Trabectedinum	3	10	2	9	1 896 522,72

Źródło: NFZ

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

Nie odnaleziono informacji na temat finansowania trabectedyny we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Analiza kliniczna

7.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 15 października 2013 r. Nie znaleziono żadnego badania porównującego podanie trabektedyny w monoterapii. Zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny z metaanalizę wykonaną przez BMJ Technology Assessment Group na zlecenie NIHR „Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent disease only (Review of TA 91 & TA 222)”. Wyszukano jedno randomizowane badanie z grupą kontrolną (OVA-301), które było włączone do wcześniej wymienionego przeglądu systematycznego, dlatego też jego dokładny opis zostanie pominięty.

Dodatkowo, odnaleziono informację, iż prowadzone jest badanie (zakończy się w grudniu 2013) porównujące PLDH + trabektedyna oraz PLDH + karboplatyna na grupie pacjentek posiadających częściowo platyno-wrażliwego raka jajnika.

Tabela 9 Opis Badania OVA-301

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
OVA-301 21 krajów Johnson and Johnson	Wieloośrodkowe, międzynarodowe otwarte badanie randomizowane III fazy	PLD 30 mg/m ² + trabektedyna 1,1 mg/m ² co 3 tygodnie n=335 vs PLD 50 mg/m ² co 4 tygodnie n=337	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentki powyżej 18 roku życia • Histologicznie potwierdzony nowotwór jajnika • Pacjentka przyjmowała terapię bazującą na pochodnych platyny i zostało zaobserwowano nawrót albo progresję choroby; • Choroba mierzone przez RECIST; • ECOG ≤2; • Hemoglobina ≥ 9 g/dL, liczba całkowita neutrofilii ≥1,500 µm, płytki ≥100,000 µm, stężenie kreatyniny w surowicy ≤1.5 mg/dL, klirens kreatyniny ≥60 mL/min, kinazy kreatyniny ≤ ULN, całkowita bilirubina ≤1.5 x ULN, bilirubina bezpośrednia ≤ ULN, całkowity ALP ≤1.5 x ULN, AST i ALT ≤2.5 X ULN <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentki z nowotworem platyno-opornym • Pacjentki w wieku rozrodczym nie stosujące antykoncepcji. 	OS – przeżycie całkowite, PFS – czas wolny od progresji, ORR – współczynnik odpowiedzi

7.1.2. Wyniki analizy klinicznej

7.1.3. Badania wtórne

Przegląd systematyczny z metaanalizą BMJ-TAG

Tabela 10 Kryteria włączenia do przeglądu

	Kryteria włączenia
Rodzaj badania	Randomizowane badanie z grupą kontrolną
Populacja	Pacjentki z rakiem jajnika po nawrocie choroby po I linii leczenia bazującej na pochodnych platyny
Interwencja	<p>U pacjentek z platyno-wrażliwym nowotworem</p> <ul style="list-style-type: none">- Paklitaksel w monoterapii lub w połączeniu z pochodnymi platyny- PLDH w monoterapii lub w połączeniu z pochodnymi platyny- Gemcitabine + karboplatyna- Trabektedyna + PLDH- Topotekan w monoterapii <p>U pacjentek z platyno-wrażliwym albo platyno-opornym nowotworem</p> <ul style="list-style-type: none">- Paklitaksel w monoterapii lub w połączeniu z pochodnymi platyny- PLDH w monoterapii- Topotekan w monoterapii <p>U pacjentek uczulonych na pochodne platyny</p> <ul style="list-style-type: none">- Paklitaksel w monoterapii- PLDH w monoterapii- Trabektedyna + PLDH- Topotekan w monoterapii
Komparator	<p>U pacjentek z platyno-wrażliwym nowotworem</p> <ul style="list-style-type: none">- Interwencje wypisane powyżej w porównaniu każda z każdą- Bevacizumab w porównaniu z pochodnymi platyny- Pochodne platyny w monoterapii

	<p>U pacjentek z platyno-wrażliwym albo platyno-opornym nowotworem</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interwencje wypisane powyżej w porównaniu każda z każdą - Etoposide w monoterapii albo w połączeniu z pochodnymi platyny - Najlepsze leczenie wspomagające <p>U pacjentek uczulonych na pochodne platyny</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interwencje wypisane powyżej w porównaniu każda z każdą - Etoposide w monoterapii - Najlepsze leczenie wspomagające
Punkty końcowe	OS, PFS, RR, działania niepożądane, HRQoL

Metaanaliza wartości OS u kobiet z nowotworem platyno-wrażliwym

Nie wykazano istotnej różnicy (na poziomie 5%) w stosowaniu trabektedyny + PLDH albo paklitakselu w monoterapii w porównaniu do PLDH w monoterapii. Leczenie topotekaniem w monoterapii wiązało się ze znaczną redukcją OS w porównaniu z resztą ocenianych CTH (poza terapią paklitakselem w monoterapii, gdzie nie wykazano znaczących różnic).

Tabela 11 Wartości OS dla raka platyno-wrażliwego.

	PLDH w monoterapii	Trabektedyna + PLDH
Trabektedyna + PLDH	0,835 (0,667; 1,032)	-
Paklitaksel w monoterapii	1,219 (0,850; 1,690)	1,479 (0,962; 2,176)
Topotekan w monoterapii	1,367 (1,035; 1,770)	1,658 (1,157; 2,307)

Metaanaliza wartości OS u kobiet z nowotworem częściowo platyno-wrażliwym

Metaanaliza wykazała, że ze stosowaniem trabektedyny + PLDH wiązało się znaczącym wzrostem OS w porównaniu do PLDH i topotekanu w monoterapii. Leczenie topotekaniem łączyło się z niższym OS w porównaniu do reszty terapii.

Tabela 12 Wartości OS dla raka częściowo platyno-wrażliwego.

	PLDH w monoterapii	Trabektedyna + PLDH
Trabektedyna + PLDH	0,621 (0,493-0,771)	-
Topotecan w monoterapii	1,610 (1,072-2,334)	2,628 (1,636-4,011)

Metaanaliza wartości OS u kobiet z nowotworem platyno-oporny

Tabela 13 Wartości OS dla raka platyno-opornego.

	PLDH w monoterapii	Trabektedyna + PLDH
Trabektedyna z PLDH	0,928 (0,699-1,208)	-
Paklitaksel w monoterapii	1,053 (0,783-1,382)	1,155 (0,763-1,681)
Topotekan w monoterapii	0,973 (0,734-1,221)	1,069 (0,734-1,508)
Topotekan w monoterapii (co tydzień)	1,026 (0,669-1,505)	1,127 (0,666-1,775)

Metaanaliza wartości OS całej populacji

Nie sporządzone metaanalizy dla całej populacji. Na podstawie opinii ekspertów klinicznych BMJ-TAG stwierdził, że analiza ta nie miałaby klinicznego zastosowania.

Czas wolny od progresji/czas do progresji u pacjentów z platyno-wrażliwym rakiem jajnika.

Analiza grupy leków nieplatynowych sugeruje, że leczenie trabektedyną +PLDH znacząco zwiększa wartość PFS w porównaniu do PLDH, paklitakselu i topotekanu. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy pozostałymi interwencjami (PLDH, topotekan, paklitaksel)

Tabela 14 Wartości PFS dla raka platyno-wrażliwego

komparator	PLDH w monoterapii	Trabektedyna + PLDH	Paklitaksel w monoterapii	Topotekan w monoterapii
PLDH w monoterapii	-	0,736 (0,560-0,946)	1,615 (0,939-2,596)	1,298 (0,979-1,688)
Trabektedyna + PLDH	-	-	2,236 (1,209-3,795)	1,797 (1,207-2,578)
Paklitaksel w monoterapii	-	-	-	0,842 (0,539-1,262)
Topotekan w monoterapii	-	-	-	-

Komparatory podane są w lewej stronie tabeli. Wyniki podane są w HR razem z CI.

Metaanaliza wartości PFS u kobiet z nowotworem platyno-opornym

Wyniki tej metaanalizy nie przedstawiają istotnej różnicy w kategorii PFS (na poziomie 5%) dla żadnej chemioterapii w porównaniu do monoterapii PLDH.

Tabela 15 Wartość PFS dla raka platyno-opornego

	PLDH	Trabektedyna + PLDH	Paklitaksel w monoterapii	Topotekan w monoterapii
Trabektedyna + PLDH	0,961 (0,697-1,292)	-	-	-
Paklitaksel w monoterapii	1,360 (0,817-2,123)	1,450 (0,791-2,454)	-	-
Topotekan w monoterapii	0,998 (0,767-1,277)	1,064 (0,698-1,555)	0,765 (0,502-1,118)	-
Topotekan w monoterapii (co tydzień)	1,302 (0,859-1,894)	1,389 (0,811-2,216)	0,999 (0,585-1,599)	1,305 (0,951-1,744)

Wyniki ORR dla podgrupy pacjentów z platyno-wrażliwym rakiem jajnika

Analiza leków nie platynowych wykazała że trabektedyna + PLDH znacząco poprawia ORR w porównaniu do PLDH i topotekanu podawanego doustnie. Stosowanie topotekanu doustnie zamiast dożylnie wiązało się z istotnym zwiększeniem proporcji pacjentów u których odnotowano CR albo PR. Nie wykazano innych statystycznie istotnych wyników.

Tabela 16 Wartości ORR dla raka platyno wrażliwego

	PLDH w monoterapii	Trabektedyna + PLDH	Topotekan w monoterapii (dożylnie)	Paklitaksel w monoterapii (co 3 tygodnie)	Topotekan w monoterapii (doustnie)	Paklitaksel w monoterapia (co tydzień)
PLDH w monoterapii	-	1,932 (1,231-2,905)	1,072 (0,565-1,858)	0,734 (0,207-1,871)	0,483 (0,145-1,169)	1,024 (0,204-3,097)
Trabektedyna + PLDH	-	-	0,582 (0,260-1,122)	0,399 (0,102-1,077)	0,262 (0,071-0,674)	0,556 (0,102-1,773)
Topotekan w monoterapii (dożylnie)	-	-	-	0,683 (0,243-1,514)	0,451 (0,170-0,951)	0,953 (0,230-2,642)
Paklitaksel w monoterapii (co 3 tygodnie)	-	-	-	-	0,822 (0,191-2,337)	1,393 (0,578-2,852)

	PLDH w monoterapii	Trabektedyna + PLDH	Topotekan w monoterapii (dożylnie)	Paklitaksel w monoterapii (co 3 tygodnie)	Topotekan w monoterapii (doustnie)	Paklitaksel w monoterapia (co tydzień)
Topotekan w monoterapii (doustnie)	-	-	-	-	-	2,554 (0,431-8,493)
Paklitaksel w monoterapia (co tydzień)	-	-	-	-	-	-
Komparator wypisany jest po lewej stronie. Wyniki przedstawione są jako OR oraz towarzyszący im CI.						

Podsumowanie przeglądu systematycznego BMJ-TAG

Metaanaliza terapii lekami nie mających w sobie platyny wykazała że stosowanie zarówno PLDH w monoterapii jak i trabektedyny + PLDH wiąże się ze znacznym wydłużeniem OS w porównaniu do topotekanu w monoterapii. Trabektedyna stosowana razem z PLDH wykazała się również statystycznie istotną poprawą PFS w porównaniu do PLDH, paklitakselu i topotekanu używanych w monoterapii.

Metaanaliza terapii lekami nie mających w sobie platyny wykazała, że trabektedyna +PLDH znacząco wyższy ORR w porównaniu do PLDH oraz topotekanu (doustnego). Przyjmowanie topotekanu (doustny) w porównaniu do topotekanu (IV) wiązało się ze wzrostem proporcji pacjentów osiągających CR albo PR. Nie wykazano innych różnic statystycznie istotnych.

Autorzy przeglądu systematycznego uznali, że pomimo, że włączali wyniki badania OVA-301 do meta analiz punktów końcowych to nie brali ich pod uwagę w dalszej ocenie ekonomicznej ze względu na kilka nieprawidłowości:

- 1) Analiza wyników FPS nie została zaplanowana przed, a dopiero po badaniu.
- 2) Pomimo prawidłowej randomizacji nie uzyskano homogenicznych grup pod względem PFI (Progression-free interwał) na korzyść PLDH w monoterapii
- 3) Nie podano wyniku badań dla pacjentek posiadających platyno-oporny nowotwór, a przyjmujący trabektedynę + PLDH. Podano jedynie wyniki dla pacjentów z platyno-wrażliwym rakiem.

7.1.4. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo badania OVA-301 (Monk [2010]), było oceniane zgodnie z NCI-CTCAE. Dziewiętnastu pacjentów zmarło w ciągu leczenia (8 w grupie PLDH, a 11 w grupie trabektedyna + PLDH). Dwunastu pacjentów zmarło (po 6 w każdej z grup) w wyniku progresji choroby. Sześciu pacjentów (1 w grupie PLDH, 5 w grupie trabektedyna + PLDH) zmarło na skutek działań niepożądanych. W grupie PLDH częściej niż w grupie trabektedyna + PLDH występowały zdarzenia takie jak: zespół dłoniowo-podeszwy, zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych. Hematologiczne działania niepożądane 3 i 4 stopnia

zdarzały się częściej w ramieniu gdzie podawano trabektedynę + PLDH w porównaniu do samego PLDH.

Tabela 17 Działania niepożądane zareportowane przez Monk (2010)

Zdarzenie	Trabektedyna + PLDH (N=333)	PLDH (N=330)
Zgon spowodowany działaniem niepożądanym	5	1
4 stopnia		
- Hematologiczne		
- Neutropenia	113 (33,9%)	28 (8,5%)
- Leukopenia	28 (8,4%)	8 (2,4%)
- Trombocytopenia	27 (8,1%)	2 (0,2%)
- Anemia	10 (3,0%)	1 (0,3%)
- Niehematologiczne		
- Zespół dłoniowo-podeszwowy	0	4 (1,2%)
- Zapalenie błon śluzowych	0	0
- Zapalenie jamy ustnej	0	1 (0,3%)
- Omdlenia	1 (0,3%)	1 (0,3%)
- Nudności	0	0
- Wymioty	1 (0,3%)	0
- Podwyższony AST	3 (0,9%)	1 (0,3%)
- Podwyższony ALT	8 (2,4%)	0
3 stopnia		
- Hematologiczne		
- Neutropenia	96 (28,8%)	46 (13,9%)
- Leukopenia	82 (24,6%)	24 (7,3%)
- Trombocytopenia	34 (10,2%)	6 (1,8%)
- Anemia	31 (9,3%)	15 (4,5%)
- Neutropenia z gorączką	15 (4,5%)	6 (1,8%)
- Niehamatologiczne		
- Zespół dłoniowo-podeszwowy	13 (3,9%)	61 (18,5%)
- Zapalenie błon śluzowych	7 (2,1%)	19 (5,8%)
- Zapalenie jamy ustnej	3 (0,9%)	16 (4,8%)

Zdarzenie	Trabektedyna + PLDH (N=333)	PLDH (N=330)
- Omdlenia	19 (5,7%)	8 (2,4%)
- Nudności	29 (8,7%)	8 (2,4%)
- Wymioty	33 (9,9%)	7 (2,1%)
- Podwyższony AST	21 (6,3%)	1 (0,3%)
- Podwyższony ALT	95 (28,5%)	1 (0,3%)
Inne zdarzenia (nie podano stopnia)		
- Łysienie	40 (12%)	44 (13%)
- Neuropatie	68 (20%)	24 (7%)
- Hiperbilirubinemia	51 (15%)	18 (5%)
ALT – Aminotransferaza alaninowa, AST - Aminotransferaza asparaginianowa		

Metaanaliza działań niepożądanych na podstawie przeglądu systematycznego BMJ-TAG

Tag po konsultacji z ekspertami klinicznymi wybrali najważniejsze działania niepożądane (3 i 4 stopnia) biorąc pod uwagę wygodę pacjenta oraz obciążenie budżetu.

Tabela 18 Porównanie bezpieczeństwa chemioterapii.

Działanie niepożądane	Wyniki metaanalizy
Reakcje alergiczne	brak wyników istotnych statystycznie
Łysienie	Stosowanie PLDH w monoterapii posiadało istotnie statystycznie niższe ryzyko łysienia od pozostałych chemioterapii.
Anemia	Stosowanie topotekanu (dożylnie i doustnie) w monoterapii oraz trabektedyny + PLDH posiadało znacząco większe ryzyko anemii (na poziomie 5%) w porównaniu do PLDH w monoterapii.
Nudności i wymioty	Topotekan w monoterapii (doustnie) i trabektedyna + PLDH okazały się posiadać znacząco większe ryzyko nudności i wymiotów w porównaniu do PLDH w monoterapii. Pozostałe wyniki nie były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo na podstawie CHPL

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłoszone u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych według zalecanego schematu leczenia mięsaka tkanek miękkich (1,5 mg/m² pc., infuzja 24-godzinna co 3 tygodnie) zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (słownik medyczny terminologii medycznej). Wykorzystano reakcje niepożądane i wartości badań laboratoryjnych w celu przedstawienia częstości występowania. W ramach każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono w porządku malejącym według stopnia nasilenia.

Tabela 19 Działania niepożądane trabektedyny na podstawie CHPL Yondelis®

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane zgłoszone u $\geq 1\%$ pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich w badaniach klinicznych.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często Zakażenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Jadłowstręt (stopnia 3.-4. < 1%) Często Odwodnienie, zmniejszenie apetytu, hipokaliemia
Zaburzenia psychiatryczne	Często Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Ból głowy Często Neuropatia czuciowa obwodowa, zaburzenia smaku, zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia naczyniowe	Często Niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Duszność (stopnia 3.-4. = 2%), kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Wymioty (stopnia 3.-4. = 6,5%), nudności (stopnia 3.-4. = 6%), zaparcie (stopnia 3.-4. < 1%) Często Biegunka (stopnia 3.-4. < 1%), zapalenie jamy ustnej (stopnia 3.-4. < 1%), ból brzucha, dyspepsja, ból w nadbrzuszu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często Hiperbilirubinemia* (stopnia 3. = 1%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej* (stopnia 3. = 38%, stopnia 4. = 3%), aminotransferazy asparaginianowej* (stopnia 3. = 44%, stopnia 4. = 7%), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi*, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często Ból mięśni, ból stawów, ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Zmęczenie (stopnia 3.-4. = 9%), astenia (stopnia 3.-4. = 1%) Często Gorączka, obrzęk, obrzęk obwodowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Bardzo często Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi* (stopnia 3.-4. = 4%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi*, zmniejszenie stężenia albuminy we krwi Często Zmniejszenie masy ciała

8. Podsumowanie

8.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Stanowisko eksperckie	Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych ponieważ:	Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych ponieważ:
Prof. dr hab. med. Włodzimierz Sawicki Konsultant Krajowy w dziedzinie Ginekologii Onkologicznej	<p>Włączenie kolejnej opcji terapeutycznej w tym wskazaniu</p> <p>Możliwość zastosowania tej terapii (trabektedyna + PLD) u chorych z uczuleniem na pochodne platyny</p> <p>Wydłużenie czasu do nawrotu w podgrupie u pacjentek częściowo platyno-wrażliwych (nawrót choroby pomiędzy 6 a 12 miesiącem od zakończenia pierwszej linii leczenia)</p>	<p>Brak randomizowanych badań wykazujących przewagę nad dotychczas stosowanymi schematami leczenia</p> <p>Wysoki koszt terapii</p>
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	<p>Finansowanie trabektedyny w leczeniu chorych na zaawansowanego raka jajnika <u>może być rozważone</u> jedynie w sytuacji występowania nawrotu choroby w okresie 6-12 miesięcy od zakończenia wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (tzw. Choroba częściowo platyno-wrażliwa). U chorych, których od zakończenia wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny do wystąpienia nawrotu choroby upływa mniej niż 6 miesięcy (tzw. Choroba platyno-oporna) lub więcej niż 12 miesięcy od zakończenia (tzw. Choroba platyno-wrażliwa) nie ma uzasadnienia stosowanie trabektedyny.</p> <p>Uzasadnieniem dla <u>rozważenia</u> możliwości finansowania trabektedyny stosowanej w skojarzeniu z PLD u chorych na zaawansowanego raka jajnika i nawrotem choroby po upływie 6-12 miesięcy od zakończenia wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny są wyniki badań z losowym doбором chorych (przede wszystkim – badanie OVA-301), które wykazały znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o około 3 miesiące w przypadku stosowania trabektedyny + PLD w porównaniu do monoterapii PLD; zmniejszenie ryzyka progresji choroby było większe w przypadku chorych z nawrotem po upływie okresu 6-12 miesięcy od wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny w porównaniu do ogólnej populacji leczonych, co spowodowało liczbowo znaczne – aczkolwiek niezamienne</p>	<p>Dotychczas nie przedstawiono wyników badań z porównaniem leczenia z udziałem trabektedyny + PLD wobec chemioterapii z udziałem pochodnych platyny i innych leków (np. gemcytabina) u chorych na raka jajnika z nawrotem choroby po okresie 6-12 miesięcy po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny</p> <p>Dotychczas nie przedstawiono wiarygodnych wyników, które wskazują na korzyści pod względem czasu przeżycia ogółem</p> <p>Dotychczas przedstawione wyniki badań z udziałem trabektedyny wskazują na znaczną toksyczność leczenia (przede wszystkim mielotoksyczność z neutropenią 3. lub 4. Stopnia u przynajmniej 50% chorych i gorączką neutropeniczną u około 10 % chorych, poważną niedokrwistością u około 25% chorych, małopłytkowością u około 15% chorych oraz zaburzeniami czynności wątroby u około 50 % chorych), co może mieć istotny wpływ na jakość życia chorych i powodować dodatkowe obciążenia finansowe;</p> <p>Dotychczas przedstawione wyniki oceny wpływu na jakość życia chorych nie są wiarygodne (analiza przeprowadzona jedynie na podstawie suboptymalnego formularza EQ-5D oraz obejmująca wpływ na jakość życia w chorobie</p>

Stanowisko eksperckie	Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych ponieważ:	Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych ponieważ:
	zmniejszenie ryzyka zgonu i wydłużenie czasu przeżycia ogółem. Dodatkową korzyścią z zastosowania chemioterapii opartej na trabektedynie i PLD we wskazanej podgrupie chorych może być opóźnienie konieczności zastosowania leczenia z udziałem pochodnych platyny, co jest istotne z uwagi na niepożądane działania związane z pochodnymi platyny (przede wszystkim – neurotoksyczność cis platyny)	platyno-wrażliwej i częściowo platyno-wrażliwej

8.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 08.08.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Trabektedyna w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy jajnika (kod ICD-10 C.56)

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

Problem zdrowotny

W 2010 roku na raka jajnika zachorowało 3587 osób. Ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika ma pochodzenie nabłonkowe (rak). Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika;
- nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika);
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha)
- wczesny niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, nieskuteczne stymulacje owulacji.

W raku jajnika nie ma objawów patognomicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne. U części chorych jajniki mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej.

Zastosowanie w leczeniu chorych na raka jajnika we wszystkich fazach tej choroby ma chemioterapia. Celem terapii jest głównie łagodzenie objawów choroby i wydłużenie czasu

do nawrotu czy progresji, a bardzo rzadko wydłużenie czasu przeżycia. U chorych platynowrażliwych w dobrym stanie ogólnym, wydolnych hematologicznie, należy rozważyć chemioterapię dwulekową.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Trabektedyna wiąże się z dużym rowkiem DNA zginając helisę do głównego rowka. Takie wiązanie z DNA uwalnia kaskadę zdarzeń wpływających na szereg czynników transkrypcyjnych, białka wiążące DNA i ścieżki naprawy DNA powodując zaburzenia cyklu komórkowego. Wykazano antyproliferacyjne działanie trabektedyny in vitro i in vivo wobec szeregu ludzkich linii komórek raka i guzów doświadczalnych, w tym złośliwych takich jak mięsaki, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika i czerniak złośliwy. W leczeniu mięsaka tkanek miękkich zalecana dawka wynosi 1,5 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny, z trzytygodniową przerwą pomiędzy cyklami. Zdecydowanie zaleca się podawanie leku przez cewnik założony do żyły centralnej. Wszystkim pacjentom należy podać kortykosteroidy w celu profilaktyki przeciwwymiotnej, ale również w związku z ochronnym działaniem tego leku na wątrobę. W razie potrzeby można podać dodatkowe leki przeciwwymiotne.

Alternatywne technologie medyczne

Według opinii ekspertów komparatorami dla trabektedyny we wskazaniu ICD-10 C59 są pochodne platyny (karboplatyna, cisplatyna) i topotekan stosowane w monoterapii albo razem z innym lekiem (PLD, paklitaksel, cyklofosfamid, gemcytabina).

Skuteczność kliniczna

Odnaleziono jedno badanie kliniczne dotyczące podawania trabektedyny OVA-301. Badanie to zostało włączone do przeglądu systematycznego BMJ-TAG

Metaanaliza badań dotyczących terapii lekami będącymi pochodnymi platyny wykazała że stosowanie zarówno PLDH w monoterapii jak i trabektedyny + PLDH wiąże się ze znacznym wydłużeniem OS w porównaniu do topotekanu w monoterapii. Trabektedyna stosowana razem z PLDH wykazała się również statystycznie istotną poprawą PFS w porównaniu do PLDH, paklitakselu i topotekanu używanych w monoterapii.

Metaanaliza terapii lekami nie będącymi pochodnymi platyny wykazała, że trabektedyna + PLDH znacząco wyższy ORR w porównaniu do PLDH oraz topotekanu (doustnego). Przyjmowanie topotekanu (doustny) w porównaniu do topotekanu (IV) wiązało się ze wzrostem proporcji pacjentów osiągających CR albo PR. Nie wykazano innych różnic statystycznie istotnych.

Autorzy przeglądu systematycznego uznali jednak, że pomimo, włączenia wyników badania OVA-301 do metaanalizy punktów końcowych, nie wzięto ich pod uwagę w dalszej ocenie ekonomicznej ze względu na kilka nieprawidłowości:

- 1) Analiza wyników FPS nie została zaplanowana przed, a dopiero po badaniu.
- 2) Pomimo prawidłowej randomizacji nie uzyskano homogenicznych grup pod względem PFI (Progression-free interwał) na korzyść PLDH w monoterapii

3) Nie podano wyniku badań dla pacjentek posiadających platyno-oporny nowotwór, a przyjmujący trabektedynę + PLDH. Podano jedynie wyniki dla pacjentów z platyno-wrażliwym rakiem.

Bezpieczeństwo stosowania

Metaanaliza działań niepożądanych na podstawie przeglądu systematycznego BMJ-TAG BMJ Technology Assessment Group po konsultacji z ekspertami klinicznymi wybrali najważniejsze działania niepożądane (3 i 4 stopnia) biorąc pod uwagę wygodę pacjenta oraz obciążenie budżetu.

Reakcje alergiczne.

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic.

Łysienie.

Stosowanie PLDH w monoterapii posiadało istotnie statystycznie niższe ryzyko łysienia od pozostałych chemioterapii.

Anemia

Stosowanie topotekanu (dożylnie i doustnie) w monoterapii oraz trabektedyny + PLDH posiadało znacząco większe ryzyko anemii (na poziomie 5%) w porównaniu do PLDH w monoterapii.

Nudności i wymioty

Topotekan w monoterapii (doustnie) i trabektedyna + PLDH okazały się posiadać znacząco większe ryzyko nudności i wymiotów w porównaniu do PLDH w monoterapii. Pozostałe wyniki nie były istotne statystycznie.

Wnioski zawarte w CHPL potwierdzają powyższe.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

National Institute for Health and Care Excellence na podstawie raportu "Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent disease only", nie rekomenduje stosowania trabektedyny + PLDH u kobiet z nawrotem platyno-wrażliwego raka jajnika

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

W Polsce Yondelis® jest refundowany w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C 48, C49). W odniesieniu do ocenianego wskazania w okresie czasu 01.2012-03.2013 wpłynęło do NFZ 9 wniosków na łączną kwotę 4 396 869,70 zł.

Nie odnaleziono informacji odnośnie refundacji w innych krajach

9. Piśmiennictwo

1. Jan Kornafel, Radosław Mądry. Nowotwory kobiecego układu płciowego. 2011. 276-285

2. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii
3. CHPL Yondelis®
4. Opinia prof. dr hab. n med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy – Onkologia Kliniczna
5. Opinia prof. dr hab. med. Włodzimierz Sawicki – Konsultant Krajowy – Ginekologia Onkologiczna
6. BMJ-Technology Assessment Group. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent disease only (Review of TA 91 & TA 222)
7. NCCN Guildlines for Patients® 2013
8. Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®) – ostatnia aktualizacja 15.02.2013
9. Ovarian Cancer: a guid for patients. 2013
10. Epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. 04.2013
11. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 2010; 28(19):3107-14.
12. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. Ann Oncol 2011; 22(1):39-48.
13. Kaye SB, Colombo N, Monk BJ, Tjulandin S, Kong B, Roy M, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. Ann Oncol 2011; 22(1):49-58.

Spis tabel

Tabela 1 Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika według FIGO (1988 r.)	7
Tabela 2 Opcje chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania (PUO).....	9
Tabela 3 Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii.....	10
Tabela 4 Wykaz leków refundowanych, wskazanych przez ekspertów jako świadczenia alternatywne w porównaniu do trabektydyny w we wskazaniu ICD-10: C56, wyciąg z obwieszczenia MZ (stan na wrzesień 2013).	10
Tabela 5. Liczba zachorowań w Polsce.....	14
Tabela 6 Opina eksperta na temat wskazań do stosowania trabektydyny poza leczeniem raka jajnika.	15
Tabela 7 Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia raka jajnika.	16
Tabela 8 Wnioski na chemioterapię niestandardową trabektydyną w okresie 2012- pierwszy kwartał 2013	18
Tabela 9 Opis Badania OVA-301	19
Tabela 10 Kryteria włączenia do przeglądu	20
Tabela 11 Wartości OS dla raka platyno-wrażliwego.	21
Tabela 12 Wartości OS dla raka częściowo platyno-wrażliwego.	21
Tabela 13 Wartości OS dla raka platyno-opornego.	22
Tabela 14 Wartości PFS dla raka platyno-wrażliwego	22
Tabela 15 Wartość PFS dla raka platyno-opornego.....	23
Tabela 16 Wartości ORR dla raka platyno-wrażliwego	23
Tabela 17 Działania niepożądane zaraportowane przez Monk (2010).....	25
Tabela 18 Porównanie bezpieczeństwa chemioterapii.	26
Tabela 19 Działania niepożądane trabektydyny na podstawie CHPL Yondelis ®	27