



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 232/2013 z dnia 28 października 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: trabektydyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.56

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „Trabektydyna w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy jajnika (kod ICD10: C.56)” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.*

**Uzasadnienie**

*Trabektydyna jest stosowana w drugiej i kolejnych liniach leczenia nowotworów złośliwych jajnika w przypadkach częściowej lub całkowitej oporności na związki platyny. Badania drugiej fazy wykazały wprawdzie, że monoterapia tym cytostatykiem pozwala uzyskać czas wolny od progresji choroby od 2,8 do 6,2 miesiąca u 16% do 32% pacjentek, ale lek nie przedłuża przeżycia całkowitego. Lek nie jest rekomendowany przez ważne agencje HTA, takie jak NICE.*

**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: Trabektydyna 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 patognomonicznych, 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 (Yondelis) 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/m<sup>2</sup> 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 i bezpieczeństwo stosowania**

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 przyjmujących trabektedynę + PLDH. Podano jedynie wyniki dla pacjentów z platynowrażliwym rakiem.

Metaanaliza działań niepożądanych na podstawie przeglądu systematycznego BMJ-TAG. Za najważniejsze działania niepożądane (3 i 4 stopnia) biorąc pod uwagę wygodę pacjenta oraz obciążenie budżetu uznano:

- 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 trabektydyny + PLDH posiadało znacząco większe ryzyko anemii (na poziomie 5%) w porównaniu do PLDH w monoterapii.
- Nudności i wymioty: Topotekan w monoterapii (doustnie) i trabektydyna + 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.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) na podstawie raportu "Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent disease only", nie rekomenduje stosowania trabektydyny + PLDH u kobiet z nawrotem płatynowrażliwego raka jajnika.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-BP-431-4(4)/2013, Trabektydyna w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy jajnika (kod ICD 10 C.56) Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, październik 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.