



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 218/2017 z dnia 31 lipca 2017 roku  
w sprawie oceny skuteczności klinicznej i praktycznej  
oraz bezpieczeństwa stosowania leku Yondelis (trabectedinum)  
w ramach programu lekowego: „Leczenie mięsaków tkanek miękkich  
(ICD-10 C48, C49)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne stosowanie leków:*

- *Yondelis (trabectedinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 0,25 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909990635177,*
- *Yondelis (trabectedinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909990635184,*

*w ramach programu lekowego: „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)”.*

### **Uzasadnienie**

*Mięsaki tkanek miękkich (MTM) są grupą litych nowotworów złośliwych wywodzących się z komórek pochodzenia mezenchymalnego. Najczęściej występują w obrębie kończyn dolnych (40%), kończyn górnych (20%), głowy i szyi (10%) oraz tułowia z przestrzenią zaotrzewnową (30%). Rzadziej powstają w przewodzie pokarmowym lub jego podścielisku (GIST, gastrointestinal stromal tumors). MTM stanowią 1% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych. W Polsce liczba MTM szacowana jest na ~1 000 nowych przypadków rocznie. W Europie zapadalność roczna wynosi ~4/100 000. U osób dorosłych najczęściej rozpoznawane są: niezróżnicowany mięsak wielopostaciowy (undifferentiated pleomorphic histocytoma), tłuszczakomięsak (liposarcoma), mięsak maziówkowy (synovial sarcoma NOS) oraz mięśniakomięsak gładkokomórkowy (leiomyosarcoma).*

*Leczenie mięsaków uzależnione jest od zaawansowania oraz stopnia zróżnicowania histologicznego. Obowiązuje bezwzględna zasada wielospecjalistycznego zaplanowania terapii, z uwzględnieniem leczenia uzupełniającego (przed- lub pooperacyjnej radio- oraz/lub chemioterapii). W związku z tym postępowanie lecznicze powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne (o minimalnym składzie: patomorfolog, radiolog, chirurg onkolog,*



radioterapeuta, onkolog kliniczny i rehabilitant). I, II oraz III stopień zaawansowania klinicznego leczony jest głównie chirurgicznie, poprzez resekcję guza wraz z szerokim marginesem zdrowych tkanek, przy rozważeniu uzupełniającej radioterapii (przed- lub pooperacyjnej). W IV stopniu zaawansowania ocenia się możliwość wycięcia przerzutów i/lub rozważa zastosowanie chemioterapii bądź włączenie pacjenta do dostępnego badania klinicznego, Krzakowski 2015, Szczeklik, 2016.

Zarejestrowane wskazania Yondelisu, w rozpatrywanym wskazaniu obejmują leczenie pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia tymi lekami.

Produkt leczniczy Yondelis m.in. we wskazaniu leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich był przedmiotem oceny Agencji w 2011 r., która dotyczyła 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)”. Prezes Agencji rekomendował zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis® (trabektedyna)”, rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego uwzględniającego podtypy histologiczne mięsaków (tłuszczakomięsaki i mięsaki gładkokomórkowe).

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów (niepowtarzające się nr PESEL) w wieku  $\geq 18$  r. ż. w rozpoznaniu określonym jako główne lub współistniejące wg ICD-10: C48, C49 (z rozszerzeniami), leczonych w latach 2013-2017 (data odcięcia 18.07.2017 r.) trabektedyną w ramach programu lekowego leczenia mięsaków tkanek miękkich wynosiła: 313 (w tym 84 w 2013 r., 81 w 2014 r., 94 w 2015 r., 115 w 2016 r. i 67 w 2017 r.). Wytyczne kliniczne zalecają do stosowania w II linii leczenia MTM, obok trabektedyny, następujące substancje czynne: ifosfamid, doksorubicyna, pazopanib, gemcytabina, metotreksat, docetaksel, paklitaksel, winorelbina, eribulina. Są to substancje czynne aktualnie finansowane ze środków publicznych w szerszych lub węższych (w przypadku pazopanibu) wskazaniach niż oceniane w ramach chemioterapii lub programu lekowego, z wyjątkiem eribuliny.

Najistotniejsze informacje z odnalezionych rekomendacji klinicznych

- Polska Unia Onkologii /2013/ - w specyficznych typach histologicznych mogą być stosowane leki ukierunkowane molekularnie – w przypadku

trabektedyny ma ona wskazania do terapii śluzowatych/okrągłokomórkowych tłuszczakomięsaków oraz mięśniakomięsaków gładkokomórkowych.

- *European Society of Medical Oncology (ESMO), Europa 2014 - jako terapia drugiego rzutu (w sytuacji niepowodzenia leczenia antracyklinami) wskazane jest zastosowanie trabektedyny (mięśniakomięsaki gładkokomórkowe, tłuszczakomięsaki) lub zwiększonych dawek ifosfamidu.*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Stany Zjednoczone Ameryki, 2017 - do stosowania w terapii II rzutu w leczeniu tłuszczakomięsaków i mięśniakomięsaków gładkokomórkowych rekomendowane są trabektedyna i eribulina,*
- *NHS London and South East Sarcoma Network (LSESN), Wielka Brytania, 2011, 2016, - trabektedyna stosowana jest w przypadku mięsaków tkanek miękkich z przerzutami lub w znacznym stopniu zaawansowania jako II i III linia leczenia (dobór chemioterapii jest uzależniony od typu histologicznego MTM - w przypadku trabektedyny: mięśniakomięsaki gładkokomórkowe, tłuszczakomięsaki śluzowate, desmoplastyczne nowotwory drobnookrągłokomórkowe) oraz jako chemioterapia paliatywna.*
- *National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2006, 2014 - trabektedyna jest rekomendowana w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi MTM, jeżeli leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się, wystąpiła nietolerancja lub inne przeciwwskazania w stosunku do antracyklin i ifosfamidu.*
- *Sociedad Española de Oncología Médica – Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), Hiszpania, 2016 - chemioterapia trabektedyną zalecana jest w drugiej linii leczenia (i ponad). Najwyższą skuteczność wykazuje w terapii tłuszczakomięsaków oraz mięśniakomięsaków gładkokomórkowych; przy czym trabektedyna powinna być podawana wraz z deksametazonem.*

*Analicyści Agencji przedstawili analizę kliniczną- 4 opracowania wtórne: 2 przeglądy systematyczne (Colosia 2016, Sharma 2013), 1 podsumowanie oceny NICE (Simpson 2010), 1 porównanie pośrednie (Patel 2016 – abstrakt), które zawierały dowody naukowe oceniające trabektedynę w leczeniu MTM, po wcześniejszym niepowodzeniu chemioterapii standardowej; 1 badanie RCT III fazy (wyniki wstępne: Demetri 2016 – publikacja pełnotekstowa, Demetri 2015 – abstrakt, Demetri 2016 – poster; wyniki finalne – Demetri 2015, Patel 2015, Schuetze 2017 – abstrakty) porównujące trabektedynę do dakarbazyny w populacji pacjentów z tłuszczakomięsakiem lub mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym nieresekcyjnym, zaawansowanym miejscowo lub z przerzutami, po niepowodzeniu co najmniej 1 linii chemioterapii z udziałem*

antracyklin i ifosfamidu lub innego leku/ów cytotoksycznych; W RCT III fazy między trabektedyną w porównaniu do dakarbazyny wśród pacjentów z nieresekcyjnym zaawansowanym mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym lub tłuszczakomięsakiem, po niepowodzeniu  $\geq 1$  wcześniejszej chemioterapii z udziałem antracyklin i ifosfamidu lub innego leku cytotoksycznego nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego – czasu przeżycia całkowitego zarówno w wynikach wstępnych (12,4 vs 12,9 miesięcy, HR=0,87 [bd],  $p=0,37$ ), jak i finalnych (13,7 vs 13,1 miesięcy, HR=0,93 [95% CI: 0,75; 1,15],  $p=0,492$ ).

Natomiast wykazano istotnie statystyczną przewagę trabektedyny do komparatora odnośnie czasu do przeżycia wolnego od progresji (4,2 vs 1,5 mies. HR=0,55 [bd],  $p<0,001$ ) oraz czasu do progresji choroby (4,2 vs 1,5 mies. HR 0,52 [bd],  $p<0,001$ ) w wynikach wstępnych. Różnice znamienne statystycznie między porównywanymi terapiami pod względem wydłużenia czasu do progresji choroby potwierdzono w wynikach finalnych .

Przeanalizowano także 9 badań pierwotnych, retrospektywnych oceniających trabektedynę w populacji szerszej niż oceniana, ale, w których wyszczególniono odrębne wyniki (skuteczności) dla podgrupy pacjentów z tłuszczakomięsakami lub mięsakami gładkokomórkowymi (Samuels 2013 – publikacja pełnotekstowa; Le Cesne 2015 – publikacja pełnotekstowa, [Le Cesna 2013a, Le Cesna 2013b – abstrakty]; Hoicznyk 2013 – publikacja pełnotekstowa; Blay 2013 – publikacja pełnotekstowa; Schack 2014 – publikacja pełnotekstowa, Ploner 2013 - publikacja pełnotekstowa, Syed 2016 – abstrakt; Davis 2015 – abstrakt; Banerjee 2011 – abstrakt). Ponadto do analizy dodatkowej włączono 6 badań prospektywnych i retrospektywnych oceniających trabektedynę w populacji szerszej niż oceniana (Penel 2015 – abstrakt; Penel 2013 – publikacja pełnotekstowa, [Penel 2012 – abstrakt], Taieb 2015 – publikacja pełnotekstowa, Vincenzi 2015 – publikacja pełnotekstowa, Schoffski 2011 – publikacja pełnotekstowa, Le Cesne 2012 – publikacja pełnotekstowa). W badaniach retrospektywnych u pacjentów z L-mięsakami mediana OS wynosiła: 16,2 (95% CI: 14,1; 19,5) miesiąca (Samuels 2013;  $n=476$ ) lub 15,0 (95% CI: 13,2; 16,8) miesiąca (Le Cesne 2015;  $n=481$ ). Dodatkowo mediana OS w grupie tłuszczakomięsaków wyniosła 15,9 (95% CI: 9,3; 22,4), a w grupie mięsaków gładkokomórkowych – 13,4 (95% CI: 8,8; 18,1) miesięcy (Ploner 2013).

W podgrupie tych mięsaków mediana PFS wyniosła 5,7 (95% CI: 4,9; 6,5) miesiąca (Le Cesne 2015), 3,1 miesiąca (Hoicznyk 2013) lub 221 dni (Banerjee 2011). Dodatkowo mediana PFS u pacjentów z mięsakami gładkokomórkowymi wyniosła: 4,7 (95% CI: 1,6; 7,9) lub 3,7 miesiąca, a u pacjentów z tłuszczakomięsakami – 7,1 (95% CI: 1,1; 13,1) lub 4,3 miesiąca (Ploner 2013, Syed 2016).

Korzyść kliniczną obserwowano u 55% (Hoicznyk 2013), najlepszą odpowiedź obiektywną u 18,6% pacjentów (Le Cesne 2015), odpowiedź kliniczną u 21% (Blay 2013), całkowitą odpowiedź u 1%, a częściową chorobę u 6% (Samuels 2013). Stabilizację choroby raportowano u 47-54% pacjentów (Samuels 2013, Le Cesne 2015, Blay 2013), kontrolę choroby u 72,6% (Le Cesne 2015), a progresję u 46% pacjentów (Samuels 2013).

Analicyści Agencji, na podstawie danych NFZ, przekazanych pismem znak DGL.036.50.2017 2017.39710.PD, z dnia 21.07.2017 r., oszacowali przebieg krzywej Kaplana-Meiera dla pacjentów leczonych trabektedyną w ramach programu lekowego B.8 „Leczenie mięsaków tkanek miękkich”. Jako punkt początkowy przyjęto datę rozpoczęcia programu u poszczególnych pacjentów, natomiast jako punkt końcowy uwzględniono datę zgonu. W przypadku pacjentów, dla których nie odnotowano zgonu uwzględniono cenzorowanie – jako punkt czasowy cenzorowania uwzględniono dzień 06.07.2017 r., czyli dzień, w którym NFZ przetwarzał dane. Łącznie uwzględniono dane dotyczące 254 pacjentów, z czego dane 113 pacjentów zostały ocenzorowane. Z początkowej liczby pacjentów „at risk (po 3 latach (1090 dni) liczba pacjentów „at risk” spadła do 13 (139 zgonów, 102 ocenzorowano). Liczba uwzględnionych pacjentów („at risk”) spadła do 20 osób około 930 dnia obserwacji. Należy zwrócić uwagę na dużą liczbę ocenzorowanych pacjentów, co ogranicza wiarygodność przedstawionej krzywej. Dodatkowo niska liczba pacjentów, szczególnie po 930 dniu (poniżej 20 pacjentów „at risk”) wpływa na ograniczenie wiarygodności oszacowanej krzywej K-M. Medianę OS oszacowano na 570,9 dni (w przypadku przyjęcia założenia, że moment utraty z obserwacji jest jednoznaczny ze zgonem pacjenta mediana OS wyniosła 358,2 dni).

Po leczeniu trabektedyną zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u odpowiednio 78% i 39% pacjentów. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: nudności (29%), a ciężkimi – nudności, wymioty (3%), zapalenie płuc, trombocytopenia, ból brzucha, duszność, odwodnienie (2%). W okresie leczenia i obserwacji u 33% pacjentów raportowano zgony, głównie z powodu progresji choroby. W okresie leczenia zanotowano zgony u 6% pacjentów, w tym 1,3% z nich związanych było z leczeniem (Samuels 2013, n=1 803). Zgony związane z leczeniem raportowano również w innych badaniach u 0,5-3% pacjentów (Le Cesne 2015 i Schack 2014). Zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji raportowano u 9-17% (Le Cesne 2015, Blay 2013). Obserwowano podwyższony poziom enzymów wątrobowych u 22% pacjentów (Schack 2014), a u ok 40% pacjentów zanotowano wzrost aminotransferaz w stopniu 3. lub 4. po 2 cyklach trabektedyny (Vincenzi 2015). Wyniki RCT wskazały, że trabektedyna w porównaniu z dakarbazyną związana jest ze wzrostem częstości

występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: neutropenia (wszystkich stopni ciężkości, 3. i 4. stopnia), zmęczenie, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (wszystkich stopni ciężkości i 3. stopnia), nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, anemia, obrzęk obwodowy, obniżenie apetytu, wzrost fosfatazy zasadowej we krwi (wszystkich stopniu ciężkości). W wyniku przeszukiwania odnaleziono także dane przedstawione przez Agencję Żywności i Leków (FDA):

- *neutropenia, sepsa, gorączka neutropeniczna: podczas terapii trabektedyną może wystąpić sepsa neutropeniczna, niekiedy kończąca się zgonem pacjenta. W badaniu, na które powołuje się FDA częstość występowania neutropenii trzeciego lub czwartego stopnia wynosiła 43% (161/378 badanych). Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 18 pacjentów (15%) leczonych trabektedyną. Dziesięciu pacjentów (2,6%) doświadczyło sepsy neutropenicznej, wśród których pięcioro miało gorączkę neutropeniczną; cztery przypadki zakończyły się zgonem (1,1%);*
- *rabdiomioliza: przypadki rabdiomiolozы prowadzącej do zgonu wystąpiły u 3 z 378 pacjentów (0,8%) przyjmujących Yondelis, natomiast wzrost stężenia kinazy kreatynowej (CK) wystąpił u 122 pacjentów (32%). W związku z nieprawidłowymi wartościami CK u 11 pacjentów wystąpiła niewydolność nerek (2,9%), wśród tych pacjentów, u 4 osób wystąpiła również rabdiomioliza;*
- *zaburzenia czynności wątroby: w związku ze stosowaniem leku Yondelis może wystąpić polekowe uszkodzenie wątroby (DILI, ang. drug-induced liver injury; o typie hepatotoksyczności) prowadzące niekiedy do niewydolności wątroby. W badaniu, na które powołuje się Agencja Żywności i Leków, DILI wystąpiło u 1,3% pacjentów (5/378 badanych). Natomiast nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (LFT) stopnia 3. i 4. wystąpiły u 35% pacjentów (134/378 badanych), zaś patologiczne poziomy ALT i AST - u 18% (67/378 badanych);*
- *kardiomiopatia: istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiej kardiomiopatii, zawału serca, zastoinowej niewydolności serca, obniżenia frakcji wyrzutowej serca, upośledzenia czynności rozkurczowej oraz dysfunkcji prawokomorowej. W badaniu wykorzystanym przez FDA kardiomiopatia wystąpiła u 23 pacjentów (6%) otrzymujących lek Yondelis.*

Z informacji dostarczonych przez NFZ wynika że w ramach programu „Leczenie mięsaków tkanek miękkich” w latach 2012-2017 (04) działania niepożądane zostały zarejestrowane u 7,6 % pacjentów leczonych lekiem Yondelis, a nadwrażliwość na lek wystąpiła u 11,4 % pacjentów.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono ich 5, w tym jedną pozytywną, jedną pozytywną z ograniczeniami i trzy negatywne.

*Rekomendacja pozytywna podkreśliła znaczne korzyści wynikające ze stosowania trabektedyny w leczeniu zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich oraz brak rzeczywistego komparatora dającego możliwość uzyskania lepszych wyników. Inna rekomendacja natomiast wskazała warunek refundacji trabektedyny tylko, jeśli koszty leczenia szóstego i każdego kolejnego cyklu będą pokrywane przez podmiot odpowiedzialny. Rekomendacje negatywne podkreślały brak wystarczających dowodów potwierdzających efektywność zarówno kosztową jak i kliniczną; zbyt wysokie koszty terapii w odniesieniu do korzyści zdrowotnych.*

*Podsumowując, w ocenie Rady dostępne dowody naukowe niskiej i średniej jakości 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. Za finansowaniem wnioskowanej terapii przemawia fakt, że populacja obejmuje chorych z bardzo poważnym rokowaniem a jednocześnie program lekowy jest adresowany do ściśle wyselekcjonowanej populacji, w której użyteczność trabektedyny pozwala uzyskać maksymalny efekt leczniczy na co wskazują rekomendacje i analizy kliniczne. Profil bezpieczeństwa tego leku wydaje się być akceptowalny w tym wskazaniu w porównaniu do komparatorów.*

*Rada uważa za zasadne wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka, opartego o odpowiedź na leczenie.*

#### **Przedmiot zlecenia**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLA.4604.390.2017.PB z dnia 18.05.2017 r., z uwzględnieniem opracowania dotyczącego oceny skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa, raport nr: OT.434.18.2017, „Yondelis (trabektedyna) w ramach programu lekowego: »Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)«”. Data ukończenia: 26.07.2017 r.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa, raport nr: OT.434.18.2017, „Yondelis (trabektedyna) w ramach programu lekowego: »Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)«”. Data ukończenia: 26.07.2017 r.