



Opinia nr 94/2019

z dnia 5 listopada 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Yondelis (trabectedinum), we wskazaniu: tłuszczakomięsak śluzowaty jajnika lewego u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Yondelis (trabectedinum), we wskazaniu: tłuszczakomięsak śluzowaty jajnika lewego u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Yondelis (trabectedinum), we wskazaniu: tłuszczakomięsak śluzowaty jajnika lewego u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Omawiane wskazanie dotyczy pacjentów pediatrycznych (16 lat) po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi opcjami terapeutycznymi w takim przypadku są trabektedyna i eribulina.

Do analizy klinicznej włączono dwa badania, w których przedstawiono wyniki dotyczące leczenia pacjentów (powyżej 15 r.ż.) z tłuszczakomięsakami śluzowatymi za pomocą trabektedyny. Z badań tych wynika, że zastosowanie trabektedyny w leczeniu tłuszczakomięsaków śluzowatych może przynieść korzyści m.in w zakresie przeżycia całkowitego. Należy mieć jednak na uwadze, że w badaniach nie wydzielono podgrup pacjentów, ze względu na wiek, w związku z czym nie możliwe jest wyszczególnienie wyników skuteczności dla pacjentów rerezentujących wnioskowane wskazanie (populacja w badaniach jest szersza).

Jednak ekspert kliniczny poproszony o opinię pozytywnie odnosi się do zastosowania trabektedyny w ocenianym wskazaniu, wskazując, że oceniana technologia może „doprowadzić do ponownej remisji choroby”.



Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Yondelis (trabectedinum) we wskazaniu: tłuszczakomięsak śluzowaty jajnika lewego u pacjentów pediatrycznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373 z późn. zm.).

Ponadto w zleceniu MZ zawarto informacje precyzujące oceniane wskazanie tj wiek pacjentów (16 lat) oraz wcześniej zastosowane leczenie: operacyjne I3VE, CEV, I3VA, oraz wskazano, iż aktualnie występują cechy rozsiewu choroby.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Tłuszczakomięsaki (ang. *liposarcoma*, LPS) należą do najczęstszych mięsaków tkanek miękkich (MTM), stanowiących grupę litych nowotworów złośliwych wywodzących się z komórek pochodzenia mezynchymalnego.

Zgodnie ze Światową Organizacją Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wyróżnia się 4 podtypy LPS:

- atypowy guz tłuszczowy / wysokozróżnicowany tłuszczakomięsak (ang. *atypical lipomatous tumor / well-differentiated liposarcoma*, ALT/WDLs);
- odróżnicowany tłuszczakomięsak (ang. *dedifferentiated liposarcoma*,DDLPS);
- tłuszczakomięsak śluzowaty (ang. *myxoid liposarcoma*, MLS);
- tłuszczakomięsak pleomorficzny (ang. *pleomorphic liposarcoma*, PLS).

Poszczególne podtypy tłuszczakomięsaków, których cechą wspólną jest mniej lub bardziej wyrażone zróżnicowanie tłuszczowe, stanowią w rzeczywistości różne typy nowotworów i charakteryzują się odmiennymi zmianami molekularnymi i przebiegiem klinicznym.

Tłuszczakomięsak śluzowaty stanowi około 30-35% wszystkich LPS i jest drugim pod względem częstości występowania LPS tłuszczakomięsakiem. Częstość występowania MLS wynosi około 1/769 000 rocznie. Szczyt zachorowalności następuje w 4.-5. dekadzie życia, jednakże MLS sporadycznie diagnozowany jest także u dzieci i osób starszych.

Najważniejszym czynnikiem prognostycznym przebiegu klinicznego choroby i rokowania jest stopień złośliwości histologicznej (ma odzwierciedlenie w zakresie różnicowania). Innymi istotnymi czynnikami są wiek pacjenta oraz obecność pól martwicy, wielkość guza i margines chirurgiczny. Rokowanie jest dobre w przypadku MLS o niskim stopniu złośliwości (określanego jako całkowicie śluzowaty lub zawierający mniej niż 5% komponenty okrągłokomórkowej), a odsetek 5-letnich przeżyć wynosi do 90%. Natomiast w przypadku MLS o wysokim stopniu złośliwości odsetek pięcioletnich przeżyć wynosi około 60%.

Ryzyko wystąpienia przerzutów odległych jest uzależnione od rozległości komponentu bogatokomórkowego / okrągłokomórkowego (ang. *round cell liposarcoma*, RCL) w guzie:

- 23%, gdy RCL < 5%,
- 35%, gdy RCL wynosi 5-25%,
- 58% w przypadku RCL > 25% utkania guza.

Alternatywne technologie medyczne

Według wytycznych amerykańskich (NCI 2019, NCCN 2018), europejskich (NICE, ESMO 2018) i polskich (PTOK 2017) w leczeniu tłuszczakomięsaków i mięśniakomięsaków gładkokomórkowych w ramach

terapii II rzutu rekomendowane są trabektedyna i eribulina. Natomiast pazopanib nie powinien być stosowany w leczeniu tłuszczakomięsaków.

W związku z powyższym we wnioskowanym wskazaniu za komparator została uznana eribulina.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Trabektedyna, substancja czynna produktu 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Yondelis jest wskazany:

- w leczeniu pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia tymi lekami.
- w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD) w leczeniu pacjentów z wznową raka jajnika, który uległ nawrotowi po przynajmniej 1 poprzedniej zakończonej terapii i nie jest oporny na leki przeciwnowotworowe zawierające związki platyny.

Zgodnie z ChPL Yondelis: „nie należy stosować produktu Yondelis u dzieci poniżej 18. roku życia, ze zdiagnozowanym mięsakiem, ze względu na brak potwierdzenia skuteczności leczenia”. Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia tłuszczakomięsaka śluzowatego jajnika lewego w populacji pediatrycznej i stanowi wskazanie pozarejestacyjne (*off-label*).

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dotyczących stosowania preparatu Yondelis w leczeniu pediatrycznych pacjentów z tłuszczakomięsakiem śluzowatym.

W ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Yondelis uwzględniono 2 badania, które nie mieściły się w zdefiniowanych kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego: Blay 2013 (badanie retrospektywne, dotyczące programu rozszerzonego dostępu we Francji w latach 2003-2008) i Le Cesne 2012 (zbiorcza analiza wyników 8 badań klinicznych II fazy). W badaniach brali udział pacjenci w wieku od 15 lat (Blay 2013) lub od 17 lat (Le Cesne 2012). W badaniach udział wzięło 181 i 81 pacjentów, z czego 16% i 33% z tłuszczakomięsakiem śluzowatym. W badaniach nie przeprowadzono analizy z podziałem na wiek pacjentów.

Skuteczność

W wynikach odniesiono się do populacji pacjentów z tłuszczakomięsakiem śluzowatym.

Blay 2013

Tłuszczakomięsaki śluzowate miały lepszą odpowiedź na leczenie i częściej odnotowywano stabilną chorobę (21% i 54%) w porównaniu do innych typów histologicznych (8% i 36%) ($p=0,002$).

Mediana przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) wynosiła 33,4 miesiąca u pacjentów z tłuszczakomięsakami śluzowatymi – u pozostałych pacjentów 13,9 miesiąca.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) wyniosła 10,5 miesiąca u pacjentów z tłuszczakomięsakami śluzowatymi – u pozostałych pacjentów 2,8 miesiąca.

Le Cesne 2012

Mediana OS wynosiła 18,3 miesiąca (95%CI: 10,5-33,6 miesięcy). OS w 24 miesiącu wystąpił u 41% pacjentów (95%CI: 22-59%).

Mediana PFS wynosiła 9 miesięcy (95%CI: 5,6-11,9 miesięcy). PFS w 6 miesiącu wystąpił u 64% pacjentów (95%CI: 45-83%).

Potwierdzona odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR) wystąpiła u 4 pacjentów (15%, 95%CI: 4-34%). U 14 pacjentów (52%) najlepszą uzyskaną odpowiedzią było wystąpienie stabilizacji choroby (ang. *stable disease*, SD).

W związku z powyższym stabilizacja nowotworu (ang. *tumour control rate*, PR+SD) wystąpiła u 67% pacjentów z tłuszczakomięśakiem śluzowatym.

Bezpieczeństwo

We włączonych badaniach nie przedstawiono wyników dot. bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z tłuszczakomięśakiem śluzowatym.

Zgodnie z ChPL Yondelis najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) są: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności CK z towarzyszącą rabdomiolizą, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia albuminy we krwi, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, ból głowy, wymioty, nudności, zaparcia, jadłowstręt, zmęczenie, astenia, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Yondelis. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej): „*U chorych z rozpoznaniem tłuszczakomięśaka śluzowatego jajnika z udokumentowaną progresją choroby trabektedyna może doprowadzić do ponownej remisji choroby i pełnego wyleczenia.*”

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych, które pozwoliłyby na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu w populacji pediatrycznej. Odnalezione badania nie zawierają analizy w podgrupach wydzielonych ze względu na wiek, w związku z czym brak jest informacji ilu z pacjentów z tłuszczakomięśakiem śluzowatym biorących udział w badaniu, było w wieku pediatrycznym. W badaniach nie wskazano także umiejscowienia nowotworu, jak również brak jest danych dot. bezpieczeństwa stosowania leku w ocenianym wskazaniu.

Efektywność technologii alternatywnych

ChPL Halaven (eribulina)

Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z ChPL Halaven: „*Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego HALAVEN u dzieci w wieku od urodzenia do 18 lat z mięsakiem tkanek miękkich. Dane nie są dostępne.*”

Ocena skuteczności terapii eribuliną tłuszczakomięśaka oparta została o wyniki badania 309, stanowiącego próbę III fazy. W badaniu uczestniczyło 452 pacjentów z miejscowo nawracającym, nieoperacyjnym i (lub) dającym przerzuty mięsakiem tkanek miękkich należącym do jednego z dwóch podtypów – mięśniakomięsak gładkokomórkowy lub tłuszczakomięsak. Pacjenci otrzymywali wcześniej przynajmniej dwa cykle chemioterapii, z których przynajmniej w jednym stosowano

tetracykliną (chyba, że była przeciwwskazana). U pacjentów musiała nastąpić progresja choroby w ciągu 6 miesięcy od ostatnio zastosowanego cyklu chemioterapii. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej erybulinę w dawce 1,23 mg/m² pc. w dniach 1 i 8 cyklu leczenia trwającego 21 dni lub dakarbazynę w dawce 850 mg/m², 1000 mg/m²pc. lub 1200 mg/m² pc. (dawka określona przez badacza przed randomizacją), co 21 dni.

Odnotowano statystycznie istotną poprawę w zakresie przeżycia całkowitego u pacjentów otrzymujących eribulinę, w porównaniu do grupy kontrolnej. Przekładało się to na zwiększenie mediany całkowitego czasu przeżycia o 2 miesiące (13,5 miesiąca u pacjentów leczonych erybuliną wobec 11,5 miesiąca u pacjentów leczonych dakarbazyną). W całej grupie nie stwierdzono znaczącej różnicy w czasie przeżycia wolnym od progresji lub całkowitej odpowiedzi na leczenie między leczonymi grupami.

Efekty działania erybuliny ograniczały się do pacjentów z tłuszczakomięśakiem (45% nisko zróżnicowany, 37% śluzowaty/okrągłokomórkowy oraz 18% wielopostaciowy) w oparciu o zaplanowaną wcześniej analizę podgrup w kierunku całkowitego czasu przeżycia oraz czasu przeżycia wolnego od progresji. Nie stwierdzono różnicy skuteczności między erybuliną i dakarbazyną u pacjentów z zaawansowanymi lub dającymi przerzuty mięśniakomięśakami gładkokomórkowymi.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt terapii pojedynczego pacjenta z zastosowaniem trabektedyny dla płatnika publicznego wynosi w zależności od uwzględnionego źródła danych kosztowych:

- Przy uwzględnieniu ceny opakowania na podstawie zlecenia MZ:
 - ██████████ - przy założeniu 3-miesięcznej terapii,
 - ██████████ - przy założeniu rocznej terapii;
- Przy uwzględnieniu ceny opakowania zgodnie z informacjami z obwieszczenia MZ:
 - 60,39 tys. zł - 3-miesięczna terapia,
 - 271,73 tys. zł - roczna terapia;
- Przy uwzględnieniu ceny opakowania na podstawie komunikatu DGL:
 - 44,60 tys. zł - 3-miesięczna terapia,
 - 200,72 tys. zł - roczna terapia.

Natomiast koszt terapii alternatywnej (eribulina) wynosi około (na podstawie wartości netto przedstawionej w zleceniu MZ dot. leku Halaven we wskazaniu tłuszczakomięśak (ICD-10: C48), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych):

- ██████████ - przy założeniu 3-miesięcznej terapii,
- ██████████ - przy założeniu rocznej terapii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego. Według eksperta klinicznego (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) przewidywaną liczebność populacji docelowej może wynosić „1-2 dzieci na rok”. Przyjęto, że liczebność populacji docelowej będzie wynosić 2 pacjentów rocznie.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, roczny koszt leczenia trabektedyny wskazanej populacji wyniesie, w zależności od przyjętego źródła kosztów: ██████████ - 543,47 tys. zł.

Roczny koszt terapii alternatywnej wskazanej populacji wynosi [REDACTED].

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne następujących towarzystw:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2017;
- European Society of Medical Oncology (ESMO) 2018;
- National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) 2006, 2010, 2014, 2019;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- American Cancer Society (ACS) 2018;
- National Institutes of Health – National Cancer Institute (NCI) 2019.

W leczeniu MTM obowiązują wielospecjalistyczne zaplanowane terapie z leczeniem uzupełniającym zarówno przed- jak i pooperacyjnym (radio- oraz chemioterapią). W IV stopniu zaawansowania leczenie może być rozpoczynane od chemioterapii; rozważana jest kontynuacja CTH jako terapii uzupełniającej radykalne leczenie chirurgiczne. Jako podstawę chemioterapii pierwszej linii rekomenduje się stosowanie antracyklin w monoterapii lub w terapii skojarzonej (doksorubicyna, gemcytabina, dakarbazyna, ifosfamid). W drugiej linii leczenia MTM rekomendowane są: ifosfamid, doksorubicyna, pazopanib, gemcytabina, metotreksat, docetaksel, trabectedyna, paklitaksel, winorelbina, eribulina.

Według wytycznych amerykańskich (NCI 2019, NCCN 2018), europejskich (NICE, ESMO 2018) i polskich (PTOK 2017) w leczeniu tłuszczakomięsaków i mięśniakomięsaków gładkokomórkowych w ramach terapii II rzutu rekomendowane są trabectedyna i eribulina. Natomiast pazopanib nie powinien być stosowany w leczeniu tłuszczakomięsaków.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.10.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5857.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Yondelis (trabectedinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1 fiołka, we wskazaniu: tłuszczakomięsak śluzowaty jajnika lewego u pacjenta pediatrycznego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 359/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yondelis (trabectedinum) we wskazaniu: tłuszczakomięsak śluzowaty jajnika lewego u pacjenta pediatrycznego oraz raportu nr OT.422.94.2019, „Yondelis (trabectedinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1 fiołka, we wskazaniu: tłuszczakomięsak śluzowaty jajnika lewego u pacjenta pediatrycznego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej”, data ukończenia: 31 października 2019 r.