



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Yondelis (trabectedinum)**

**we wskazaniu:**

tłuszczakomięsak śluzowaty jajnika  
lewego u pacjenta pediatrycznego

w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.94.2019

Data ukończenia: 31 października 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pharma Mar, S.A., Eisai GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniami Pharma Mar, S.A. i Eisai GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Pharma Mar, S.A., Eisai GmbH

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACS</b>	<i>American Cancer Society</i>
<b>AE / ZN</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>ALT/WDLS</b>	atypowy guz tłuszczowy / wysokorozóżnicowany tłuszczakomięsak (ang. <i>atypical lipomatous tumor / well-differentiated liposarcoma</i> )
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best-supportive care</i> )
<b>CEV</b>	cyklofosfamid
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CK</b>	kinaza kreatynowa
<b>CLS</b>	zespół przesiąkania włóściczek
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>DDLPS</b>	odróżnicowany tłuszczakomięsak (ang. <i>dedifferentiated liposarcoma</i> )
<b>DEX</b>	deksametazon
<b>DNA</b>	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	<i>European Society of Medical Oncology</i>
<b>FUS-DDIT3</b>	białko hybrydowe promujące złośliwą transformację
<b>GGN</b>	górna granica normy
<b>I3VA</b>	schemat chemioterapii
<b>I3VE</b>	schemat chemioterapii
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
<b>LPS</b>	Tłuszczakomięsaki (ang. <i>liposarcoma</i> )
<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> )
<b>MLS</b>	tłuszczakomięsak śluzowaty (ang. <i>myxoid liposarcoma</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie / badaniu
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NCI</b>	<i>National Cancer Institute</i>
<b>NFZ</b>	narodowy fundusz zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i> )
<b>PLD</b>	pegylowana liposomalna doksorubicyna
<b>PLS</b>	tłuszczakomięsak pleomorficzny (ang. <i>pleomorphic liposarcoma</i> )
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )

---

<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCL</b>	komponent bogatokomórkowy / okrągłokomórkowy w guzie (ang. <i>round cell liposarcoma</i> )
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RTH</b>	radioterapia
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> )
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373 z późn. zm.)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa – Prawo farmaceutyczne</b>	Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 r., poz.1373 z późn. zm.)

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu .....	6
2. Podsumowanie .....	7
3. Przedmiot i historia zlecenia .....	10
4. Problem decyzyjny .....	11
4.1. Problem zdrowotny .....	11
4.2. Technologia wnioskowana .....	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją .....	14
6. Analiza kliniczna .....	16
6.1. Opis metodyki przeglądu .....	16
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	16
6.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	17
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie .....	18
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....	20
9. Konkurencyjność cenowa .....	21
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	23
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....	24
12. Piśmiennictwo .....	28
13. Załączniki .....	29
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	29

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

24-10-2019, PLD.46434.5857.2019.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Yondelis (trabectedinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1 fiolka,

▪ Wnioskowane wskazanie:

tłuszczakomięsak śluzowaty jajnika lewego u pacjenta pediatrycznego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

■■■■■ PLN netto (koszt wnioskowanej terapii, 8 fiolek)

■■■■■ PLN netto (koszt 1 fiołki)

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Yondelis (trabectedyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, w leczeniu tłuszczakomięsa śluzowego jajnika lewego u pacjenta pediatrycznego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Wskazania zarejestrowane przedmiotowego leku obejmują m.in.: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub pacjentów niekwalifikujących się do leczenia tymi lekami. Yondelis jest finansowany w powyższym wskazaniu w ramach programu lekowego B.8 „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)”.

Przedmiotowa technologia lekowa nie była dotychczas oceniana przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu.

Produkt leczniczy Yondelis podlegał ocenie Agencji w 2017 roku. Wniosek dotyczył wydania opinii Prezesa AOTMiT w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania leku Yondelis (trabectedinum) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)”. Opinia Rady Przejrzystości była pozytywna (ORP nr: 218/2017 z dnia 31 lipca 2017 r.).

### Problem zdrowotny

Tłuszczakomięsa (ang. *liposarcoma*, LPS) należą do najczęstszych mięsaków tkanek miękkich (MTM), stanowiących grupę litych nowotworów złośliwych wywodzących się z komórek pochodzenia mezenchymalnego. Wyróżnia się 4 podtypy LPS, w tym tłuszczakomięsak śluzowaty (ang. *myxoid liposarcoma*, MLS).

Około 90% zmian w MLS wykazuje charakterystyczną translokację chromosomalną: t(12;16)(q13;p11), natomiast w pozostałych 10% następuje alternatywna translokacja t(12;22)(q13;q12).

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. Rokowanie jest dobre w przypadku MLS o niskim stopniu złośliwości, a odsetek 5-letnich przeżyć wynosi do 90%. Natomiast w przypadku MLS o wysokim stopniu złośliwości odsetek pięcioletnich przeżyć wynosi około 60%.

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański w swojej opinii oceniając istotność stanu klinicznego, wskazał:

Skutkiem następstw choroby lub stanu zdrowotnego jest przedwczesny zgon. Jako uzasadnienie podał „*Progresja/nawrót choroby bez zastosowania skutecznego leczenia II linii może doprowadzić do przedwczesnej śmierci dziecka*”.

„*U dzieci z rozpoznaniem tłuszczakomięsa śluzowego jajnika z udokumentowaną progresją choroby po zastosowaniu przynajmniej jednej linii chemioterapii z udziałem doksorubicyny lub ifosfamidu rokowanie jest bardzo poważne.*”

„*U chorych z rozpoznaniem tłuszczakomięsa śluzowego jajnika z udokumentowaną progresją choroby po zastosowaniu przynajmniej jednej linii chemioterapii z udziałem doksorubicyny lub ifosfamidu najbardziej dotkliwe są konsekwencje progresji choroby (ból, wyniszczenie organizmu) prowadzącej ostatecznie do śmierci pacjenta.*”

Ekspert oceniając istotność ocenianej technologii lekowej wskazał, iż jest to technologia ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia. Jako uzasadnienie wskazał: „*Technologia medyczna ratująca życie - trabectedyna może doprowadzić do ponownej remisji choroby i pełnego wyleczenia chorych z rozpoznaniem tłuszczakomięsa śluzowego jajnika z udokumentowaną progresją choroby.*”

### Skuteczność kliniczna

**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: *Blay 2013* i *Le Cesne 2012*. Przedstawiono w nich wyniki dotyczące leczenia pacjentów z tłuszczakomięsakami śluzowatymi za pomocą Yondelisu u pacjentów wieku od 15 lat (*Blay 2013*) lub od 17 lat (*Le Cesne 2012*), jednak nie przedstawiono w nich oddzielnych wyników dla populacji pediatrycznej.

### *Blay 2013*

W badaniu *Blay 2013* (retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne dotyczące programu rozszerzonego dostępu) brali udział głównie dorośli pacjenci (zakres wieku 15-84 lata) z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich o różnej histologii (N=181), w tym 16% pacjentów z tłuszczakomięsakiem śluzowatym. Wszyscy pacjenci byli leczeni schematem trabektedy 1,5 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 24 h, co 21 dni.

W populacji pacjentów z tłuszczakomięsakiem śluzowatym częściej występowała odpowiedź na leczenie oraz stabilizacja choroby (u odpowiednio 21% i 54% pacjentów) w porównaniu do innych typów histologicznych (u odpowiednio 8% i 36% pacjentów) (p=0,002).

### *Le Cesne 2012*

W badaniu *Le Cesne 2012* (zbiorcza analiza wyników 8 badań klinicznych II fazy) brali udział głównie dorośli pacjenci (zakres wieku 17-76 lat) z mięsakiem tkanek miękkich powiązanymi z translokacjami, w tym 33% (n=27) z tłuszczakomięsakiem śluzowatym. W badaniu uwzględniono pacjentów leczonych 3 różnymi schematami podania trabektedy.

W populacji pacjentów z tłuszczakomięsakiem śluzowatym:

- 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 (PR, ang. *partial response*) wystąpiła u 4 pacjentów (15%, 95%CI: 4-34%). U 14 pacjentów (52%) najlepszą uzyskaną odpowiedzią było wystąpienie stabilizacji choroby (SD, ang. *stable disease*). W związku z powyższym stabilizacja nowotworu (ang. *tumour control rate*, PR+SD) wystąpiła u 67% pacjentów z tłuszczakomięsakiem śluzowatym.

Wśród pacjentów z tłuszczakomięsakiem śluzowatym 13 osób było leczonych schematem: infuzja 24h co 3 tyg., natomiast 14 osób było leczonych schematem: infuzja 3h przez 3 kolejne tyg. co 4 tyg. Wszyscy pacjenci którzy osiągnęli PR było leczonych schematem infuzja 24h co 3 tyg. 1,5 mg/m<sup>2</sup>.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

W uwzględnionych w niniejszym opracowaniu Agencji badaniach nie przedstawiono oddzielnych wyników dotyczących bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów z tłuszczakomięsakiem śluzowatym.

Według ChPL Yondelis do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych podczas leczenia tym preparatem zalicza się: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności CK z towarzyszącą rabdomiolizą, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia albuminy we krwi, neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość, leukopenię, ból głowy, wymioty, nudności, zaparcia, jadłowstręt, zmęczenie, astenię, hiperbilirubinemię, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej oraz aminotransferazy asparaginianowej i zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi oraz zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy.

## **Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek 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 prof. dr hab. n. med. Tomasza Szczepańskiego (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej): „U chorych z rozpoznaniem tłuszczakomięsaka śluzowatego jajnika z udokumentowaną progresją choroby trabektedy może doprowadzić do ponownej remisji choroby i pełnego wyleczenia.”

## **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**



Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego. Według prof. dr hab. n. med. Tomasza Szczepańskiego (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, koszt 3-miesięcznej terapii trabectedyną wyniesie:

- █████ tys. PLN - wartość netto na podstawie Zlecenia MZ;
- 89,21 tys. PLN – na podstawie Komunikatu DGL;
- 120,77 tys. PLN - na podstawie CHB z Obwieszczenia MZ.

#### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna**

Według wytycznych amerykański (NCI 2019, NCCN 2018) europejski (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. W związku z powyższym we wnioskowanym wskazaniu za komparator została uznana eribulina.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dn. 24.10.2019 r., znak PLD.46434.5857.2019.AK, Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Yondelis (trabectedinum) we wskazaniu: tłuszczakomięsak śluzowaty jajnika lewego u pacjenta pediatrycznego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Ponadto we wniosku, dołączonym do ww. pisma podano wiek pacjentki (16 lat) oraz wcześniej zastosowane leczenie: operacyjne I3VE, CEV, I3VA, oraz wskazano iż aktualnie występują cechy rozsiewu choroby.

Wskazania zarejestrowane przedmiotowego leku obejmują m.in.: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub pacjentów niekwalifikujących się do leczenia tymi lekami. Yondelis jest finansowany w powyższym wskazaniu w ramach programu lekowego B.8 „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)”.

Produkt leczniczy Yondelis podlegał ocenie Agencji w 2017 roku. Wniosek dotyczył wydania opinii Prezesa AOTMiT w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania leku Yondelis (trabectedinum) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)”. Opinia Rady Przejrzystości była pozytywna (ORP nr: 218/2017 z dnia 31 lipca 2017 r.).

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Tłuszczakomięśaki (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/WDL);
- 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.

[Koseła-Paterczyk 2018]

#### Etiologia

Około 90% zmian w MLS wykazuje charakterystyczną translokację chromosomalną:  $t(12;16)(q13;p11)$ , prowadzącą do fuzji genów DDIT3 i FUS w regionie 12q13 i 16p11. W konsekwencji powstaje białko hybrydowe FUS-DDIT3 promujące złośliwą transformację, poprzez zaburzenie różnicowania adipocytów i mechanizmów kontroli cyklu komórkowego.

W pozostałych 10% następuje alternatywna translokacja  $t(12;22)(q13;q12)$ , która łączy geny CHOP i EWS.

[Orphanet 2013, Trepka 2012]

#### Epidemiologia

Tłuszczakomięsak śluzowaty stanowi około 30-35% wszystkich LPS i jest drugim pod względem częstości występowania LPS tłuszczakomięśakiem. 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.

[Koseła-Paterczyk 2018, Orphanet 2013]

#### Leczenie

W zlokalizowanych MLS leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne z lub bez radioterapii. Zastosowany rodzaj terapii zależy od stopnia złośliwości guza:

- w leczeniu MLS o niskiej złośliwości stosuje się chirurgiczne wycięcie guza i otaczających go tkanek. W rzadkich przypadkach konieczna jest amputacja zajętej kończyny;
- u pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka, tj. z MLS o wysokim stopniu złośliwości, guzem zlokalizowanym głęboko, guzem > 5 cm, dodatnimi marginesami chirurgicznymi – stosuje się chemioterapię.

U pacjentów z MLS, w porównaniu z innymi typami, obserwuje się lepszą odpowiedź na radioterapię i chemioterapię. Zaleca się trwającą całe życie obserwację pacjentów, w celu monitorowania nawrotów choroby w pierwotnej lokalizacji, a także wykrycia odległych przerzutów.

[Muratori 2018, Orphanet 2013]

#### Obraz kliniczny

MLS najczęściej lokalizuje się w tkankach miękkich kończyn dolnych (przede wszystkich w okolicy ud), rzadko występuje w przestrzeni zaotrzewnowej lub w tkance podskórnej. Cechą charakterystyczną MLS jest skłonność do przerzutów na powierzchniach surowiczych (w tym do przestrzeni zaotrzewnowych), do kości (będących najczęstszą lokalizacją przerzutów MLS) oraz tkanek miękkich, zazwyczaj bez zajęcia płuc. W 1/3 przypadków,

u chorych z MLS dochodzi do przerzutów w nietypowych lokalizacjach kostnych i tkankach miękkich z wielogniskowym, synchronicznym lub metachronicznym rozsiewem do poduszeczek tłuszczowych w przestrzeni zaotrzewnowej, tułowiu, osierdziu i w okolicy pachowej. Jednak najczęściej nawrót MLS ma postać wznowy miejscowej.

W przypadku MLS o niskim stopniu złośliwości bardzo charakterystycznym obrazem mikroskopowym jest myksoidny charakter guza z licznymi, rozgałęziającymi się naczyniami krwionośnymi, relatywnie małą komórkowością, małym stopniem atypii cytologicznej owoidnych komórek i obecnością sygnetowatych lipoblastów. Przypadki o wysokim stopniu złośliwości cechuje obecność pól o zwiększonej komórkowości / okrągłokomórkowych (> 5%).

[Kosela-Paterczyk 2018, Orphanet 2013, Trepka 2012]

### **Rokowanie**

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.

[Kosela-Paterczyk 2018, Muratori 2018, Orphanet 2013]

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

**Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Yondelis, zlecenie MZ]**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Yondelis (trabectedinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1 fiołka, kod EAN: 5909990635184
<b>Kod ATC</b>	Kod ATC: L01CX01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe: inne alkaloidy roślinne i związki pochodzenia naturalnego
<b>Substancja czynna</b>	trabectedinum
<b>Wnioskowane wskazanie (na podstawie zlecenia MZ)</b>	„łuszczakomięsak śluzowaty jajnika lewego u pacjenta pediatrycznego” (patrz. komentarz pod tabelą)
<b>Dawkowanie (na podstawie ChPL)</b>	W leczeniu mięsaka tkanek miękkich zalecana dawka wynosi 1,5 mg/m <sup>2</sup> pc. podawana w infuzji dożylną trwającej 24 godziny, z 3 tygodniową przerwą między cyklami
<b>Droga podania</b>	Dożylnie podawanie produktu przez cewnik założony do żyły centralnej
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia (na podstawie zlecenia MZ)</b>	3 miesiące (4 cykle po 3 tyg.)
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Trabectedyna 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 trabectedyny <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> 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 ChPL Yondelis: „nie należy stosować produktu Yondelis u dzieci poniżej 18. roku życia, ze zdiagnozowanym mięsakiem, ze względu na brak potwierdzenia skuteczności leczenia”. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż powyższa uwaga powstała w oparciu o wyniki badania *Baruchel 2012*, w którym nie brała udziału żadna pacjentka z wnioskowanym wskazaniem.

### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Yondelis]**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Produkt leczniczy posiadający pozwolenie wydane przez Komisję Europejską w procedurze scentralizowanej (CEN). Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.09.2012 r. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/07/417/001, EU/1/07/417/002
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia tymi lekami. Dane dotyczące skuteczności opierają się głównie na wynikach uzyskanych u pacjentów z łuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi. Lek Yondelis w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD) jest wskazany 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.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 2 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 1 z nich.

Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg eksperta klinicznego**

Skutki następstw choroby zarostowej żył wątroby	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	
Niezdolność do pracy	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	
Obniżenie jakości życia	

Uzasadnienie eksperta prof. dr hab. n. med. Tomasza Szczepańskiego:

*„Progresja/nawrót choroby bez zastosowania skutecznego leczenia II linii może doprowadzić do przedwczesnej śmierci dziecka.”*

**Tabela 4. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg eksperta klinicznego**

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
<b>Rokowania pacjentów</b>
<i>„U dzieci z rozpoznaniem tłuszczakomięśaka śluzowego jajnika z udokumentowaną progresją choroby po zastosowaniu przynajmniej jednej linii chemioterapii z udziałem doksorubicyny lub ifosfamidu rokowanie jest bardzo poważne.”</i>
<b>Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby</b>
<i>„U chorych z rozpoznaniem tłuszczakomięśaka śluzowego jajnika z udokumentowaną progresją choroby po zastosowaniu przynajmniej jednej linii chemioterapii z udziałem doksorubicyny lub ifosfamidu najbardziej dotkliwe są konsekwencje progresji choroby (ból, wyniszczenie organizmu) prowadzącej ostatecznie do śmierci pacjenta.”</i>

**Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg eksperta klinicznego**

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	x
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	

Uzasadnienie eksperta prof. dr hab. n. med. Tomasza Szczepańskiego:

*„Technologia medyczna ratująca życie - trabectedyna może doprowadzić do ponownej remisji choroby i pełnego wyleczenia chorych z rozpoznaniem tłuszczakomięśaka śluzowego jajnika z udokumentowaną progresją choroby.”*

**Tabela 6. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)**

Uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
<b>Zdolność poruszania się</b>	Brak problemów z chodzeniem		x
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	
	Brak możliwości chodzenia		
<b>Samoopieka</b>	Brak problemów z samoopieką		x
	Jakieś problemy z samoopieką	x	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
<b>Zwykłe czynności</b>	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
<b>Ból / dyskomfort</b>	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		x
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
<b>Niepokój / przygnębienie</b>	Brak niepokoju i przygnębienia		x
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		

## 6. Analiza kliniczna

### 6.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Yondelisu w ocenianym wskazaniu dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28 października 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba. Przegląd abstraktów został przeprowadzony przez 2 analityków.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu**

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pediatryczni pacjenci z tłuszczakomięsakiem śluzowatym	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Trabectedyna – 1,5 mg/m <sup>2</sup> , 24h wlew raz na 3 tygodnie, zgodnie ze zleceniem	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Dowolny	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
<b>Typ badań</b>	Dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim;</li> <li>• Publikacje dostępne w pełnym tekście.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych;</li> <li>• badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tyko metodyki).</li> </ul>

### 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

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

W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu, w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Yondelis uwzględniono 2 badania, które nie mieściły się w przedstawionych powyżej kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego (*Blay 2013* i *Le Cesne 2012*). W uwzględnionych badaniach przedstawiono wyniki dotyczące leczenia pacjentów z tłuszczakomięsakami śluzowatymi za pomocą trabectedyny u pacjentów wieku od 15 lat (*Blay 2013*) lub od 17 lat (*Le Cesne 2012*), jednak nie przedstawiono w nich oddzielnych wyników dla populacji pediatrycznej. Szczegółowy opis badań przedstawiono poniżej.



### 6.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

**Tabela 8. Dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Yondelis w leczeniu pacjentów z tłuszczakomięsakami śluzowatym**

Badanie i metodyka	Wyniki
<p><b>Blay 2013 (pełen tekst)</b></p> <p><b>P:</b> dorośli pacjenci (zakres wieku 15-84 lata) z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich o różnej histologii, w tym gładkokomórkowym (30%), <b>tłuszczakomięsakami śluzowatym (16%)</b> i innym tłuszczakomięsakami (11%), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia doksorubicyną (n=181)</p> <p><b>I:</b> trabectedyna (1,5 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 24 h, co 21 dni; dawka mogła ulec zmniejszeniu zgodnie z opinią badacza). Dodatkowo stosowano deksametazon (DEX) i inne leczenie objawowe, jeżeli było konieczne.</p> <p><b>C:</b> nie dotyczy</p> <p><b>O:</b> PFS, odpowiedź, trwanie odpowiedzi, OS i bezpieczeństwo (dane ucięto w 2011 r.)</p> <p><b>S:</b> badanie retrospektywne, krajowe (Francja), wieloośrodkowe (11, w tym 5 uczestniczyło w badaniu II fazy EORTC) dotyczące programu rozszerzonego dostępu (w latach 2003-2008) – część badania ATU (do którego włączono wyniki z 87 ośrodków).</p>	<p><u>Poniższe wyniki podano dla populacji pacjentów z tłuszczakomięsakami śluzowatym</u></p> <p>Tłuszczakomięsaki śluzowate miały lepszą odpowiedź i stabilną chorobę (21% i 54%) w porównaniu do innych typów histologicznych (8% i 36%) (p=0,002).</p> <p>Mediana OS wynosiła 33,4 miesiąca u pacjentów z tłuszczakomięsakami śluzowatymi – u pozostałych pacjentów 13,9 miesiąca.</p> <p>Mediana PFS wyniosła 10,5 miesiąca u pacjentów z tłuszczakomięsakami śluzowatymi – u pozostałych pacjentów 2,8 miesiąca.</p> <p><u>Poniższe wyniki podano dla całej populacji włączonej do badania, chyba że wskazano inaczej</u></p> <p>Liczba cykli leczenia trabectedyną wyniosła 3 (zakres: 1-19). W medianie okresu obserwacji, 64 miesiące po rozpoczęciu leczenia trabectedyną, mediana PFS wyniosła 3,6 miesiąca, z 6-miesięcznym wskaźnikiem PFS wynoszącym 39%. Mediana OS wyniosła 16,1 miesiąca, z 3-, 4- i 5-letnim wskaźnikiem OS wynoszącym odpowiednio: 23%, 15% i 4%. Częściową odpowiedź, stabilną chorobę i progresję choroby zanotowano jako najlepszą odpowiedź odpowiednio u 10%, 39%, 46% pacjentów, u 5% pacjentów nie oceniono.</p> <p>Po 6 cyklach terapii 56 (31,1%) pacjentów było w stabilizacji lub częściowej odpowiedzi. U 16 osób leczenie zakończono, podczas gdy u 40 kontynuowano je ponad 6 cykli przez medianę 9 cykli (zakres: 7-19). Podtrzymanie terapii było związane z lepszym PFS i OS w analizowanej grupie pacjentów.</p> <p>Podczas leczenia 30 (17%) pacjentów musiało być hospitalizowanych z powodu ZN związanych z leczeniem.</p> <p><u>Ograniczenia badania:</u> częściowe wyniki z badania (uwzględniono te ośrodki, w których leczono &gt;5 pacjentów), populacja uwzględniona w badaniu nie była w pełnej zgodna z tą kwalifikującą się do programu lekowego (np. 6% pacjentów otrzymywało trabectedynę jako I linię leczenia). Ograniczenie stanowi także charakter badania retrospektywnego.</p>
<p><b>Le Cesne 2012 (pełen tekst)</b></p> <p><b>P:</b> N=81, dorośli pacjenci (zakres wieku 17-76 lat) z mięsakiem tkanek miękkich powiązanymi z translokacjami (TRS, ang. translocation-related sarcoma), <b>w tym 33% (n=27) z tłuszczakomięsakami śluzowatym.</b></p> <p><b>I:</b> trabectedyna w monoterapii w 3 schematach:  - infuzja 24h co 3 tyg. 1,5 mg/m<sup>2</sup> (n=43)  - infuzja 3h co 3 tyg. dawka początkowa 1,3 mg/m<sup>2</sup> (n=24),  - infuzja 3h przez 3 kolejne tyg. co 4 tyg. 0,58 mg/m<sup>2</sup> (n=14).</p> <p>Mediana liczby cykli leczenia: 4 (zakres: 1-48 cykli);</p> <p>Mediana intensywności dawki: 0,40 mg/m<sup>2</sup>/tydzień (zakres: 0,15-50 mg/m<sup>2</sup>/tydzień);</p> <p>32 pacjentów (40%) otrzymało ≥ 6 cykli leczenia, 16 pacjentów (20%) otrzymało ≥ 10 cykli leczenia;</p> <p>Mediana czas terapii wynosiła 14 tygodni (zakres 3-181 tygodni);</p> <p>Pacjenci przerywali leczenie z powodu: progresji choroby (n=53, 65%), zdarzeń niepożądanych (n=7, 9%), innych przyczyn (n=21, 26%);</p> <p><b>C:</b> nie dotyczy</p> <p><b>O:</b> OS, PFS, bezpieczeństwo</p> <p><b>S:</b> zbiorcza analiza wyników 8 badań klinicznych II fazy</p>	<p><u>Poniższe wyniki podano dla populacji pacjentów z tłuszczakomięsakami śluzowatym</u></p> <p>Mediana OS wynosiła 18,3 miesiąca (95%CI: 10,5-33,6 miesiący). OS w 24 miesiącu wystąpił u 41% pacjentów (95%CI: 22-59%).</p> <p>Mediana PFS wynosiła 9 miesięcy (95%CI: 5,6-11,9 miesięcy). PFS w 6 miesiącu wystąpił u 64% pacjentów (95%CI: 45-83%).</p> <p>Potwierdzona odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>partial response</i>) wystąpiła u 4 pacjentów (15%, 95%CI: 4-34%). U 14 pacjentów (52%) najlepszą uzyskaną odpowiedzią było wystąpienie stabilizacji choroby (SD, ang. <i>stable disease</i>).</p> <p>W związku z powyższym stabilizacja nowotworu (ang. <i>tumour control rate</i>, PR+SD) wystąpiła u 67% pacjentów z tłuszczakomięsakami śluzowatymi.</p> <p>Wśród pacjentów z tłuszczakomięsakami śluzowatymi 13 osób było leczonych schematem: infuzja 24h co 3 tyg., natomiast 14 osób było leczonych schematem: infuzja 3h przez 3 kolejne tyg. co 4 tyg. Wszyscy pacjenci którzy osiągnęli PR było leczonych schematem infuzja 24h co 3 tyg. 1,5 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>W badaniu nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów z tłuszczakomięsakami śluzowatymi.</p> <p><u>Poniższe wyniki podano dla całej populacji włączonej do badania, chyba że wskazano inaczej</u></p> <p>Mediana OS wynosiła 17,4 miesiąca (95%CI: 11,1-23,2 miesięcy). OS w 24 miesiącu wystąpił u 35% pacjentów (95%CI: 24-47%).</p> <p>Mediana PFS wynosiła 4,1 miesiąca (95%CI: 2,8-6,1 miesiąca). PFS w 6 miesiącu wystąpił u 40% pacjentów (95%CI: 29-51%).</p> <p>Potwierdzona PR wystąpiła u 8 pacjentów. U 40 pacjentów najlepszą uzyskaną odpowiedzią było wystąpienie SD.</p> <p>W związku z powyższym stabilizacja nowotworu (ang. <i>tumour control rate</i>, PR+SD) wystąpiła u 59% pacjentów z badania (n=48, 95%CI: 48-70%).</p> <p>SD ≥ 4 miesiące wystąpiła u 27 pacjentów (33%).</p> <p>SD ≥ 6 miesięcy wystąpiła u 20 pacjentów (25%).</p> <p>Brak progresji nowotworu ≥ 2 (PR+SD) wystąpił u 46 pacjentów (57%).</p>

## 7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

### Na podstawie ChPL Yondelis

Tabela 9. Działania niepożądane wg ChPL Yondelis

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działania niepożądane
bardzo często ( $\geq 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności CK z towarzyszącą rhabdomyolizą</li> <li>• zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi,</li> <li>• zmniejszenie stężenia albuminy we krwi,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• trombocytopenia,</li> <li>• niedokrwistość, leukopenia,</li> <li>• ból głowy,</li> <li>• wymioty, nudności,</li> <li>• zaparcia,</li> <li>• jadłowstręt,</li> <li>• zmęczenie, astenia,</li> <li>• hiperbilirubinemia,</li> <li>• zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej,</li> <li>• zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy</li> </ul>
często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie masy ciała,</li> <li>• gorączka neutropeniczna,</li> <li>• neuropatia czuciowa obwodowa,</li> <li>• zaburzenia smaku,</li> <li>• zawroty głowy,</li> <li>• parestezje,</li> <li>• duszność, kaszel,</li> <li>• biegunka, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyspepsja, zapalenie jamy ustnej,</li> <li>• łysienie,</li> <li>• ból mięśni, ból stawów, ból pleców,</li> <li>• odwodnienie, zmniejszenie apetytu, hipokaliemia,</li> <li>• zakażenia,</li> <li>• niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy,</li> <li>• gorączka,</li> <li>• obrzęk, obrzęk obwodowy,</li> <li>• odczyn w miejscu wstrzyknięcia,</li> <li>• bezsenność</li> </ul>
Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wynaczynienie leku prowadzące do martwicy tkanki wymagającej oczyszczenia rany</li> </ul>

Tabela 10. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Yondelis

Grupa	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby oraz Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (LFT, ang. <i>liver function test</i> )	<p>W związku z zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja układowa na trabectedynę prawdopodobnie jest zwiększona, a zatem ryzyko toksyczności wątrobowej może być większe i dlatego pacjenci z klinicznie istotnymi chorobami wątroby takimi jak czynne przewlekłe zapalenie wątroby muszą być pod ścisłą obserwacją i w razie potrzeby należy dostosować dawkę leku.</p> <p>Odwracalne ostre zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT) zgłaszano u większości pacjentów. U pacjentów ze zwiększoną pomiędzy cyklami aktywnością AspAT i AlAT oraz fosfatazy zasadowej może być konieczne zmniejszenie dawki.</p> <p>Pacjenci z podwyższonym stężeniem bilirubiny nie mogą być leczeni trabectedyną.</p>
Zaburzenia czynności nerek	Należy obserwować klirens kreatyniny przed i podczas leczenia. Nie wolno stosować produktu Yondelis w monoterapii i terapii skojarzonej u pacjentów z klirens kreatyniny odpowiednio $< 30$ ml/min i $< 60$ ml/min.
Neutropenia i trombocytopenia	Bardzo często zgłaszana jest neutropenia 3. lub 4. stopnia i trombocytopenia. Morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy i liczbę płytek krwi należy zbadać przed leczeniem, raz w tygodniu podczas dwóch

	<p>pierwszych cykli, a następnie badać jednorazowo pomiędzy kolejnymi cyklami. U pacjentów, u których wystąpiła gorączka należy rozpocząć aktywne leczenie wspomagające.</p> <p>Produktu Yondelis nie należy podawać pacjentom z wyjściową liczbą neutrofilii mniejszą niż 1500 komórek/mm<sup>3</sup> i liczbą płytek krwi mniejszą niż 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>. Jeśli wystąpi ciężka neutropenia (całkowita liczba neutrofilii &lt; 500 komórek/mm<sup>3</sup>) utrzymująca się dłużej niż 5 dni lub z towarzyszącą gorączką lub zakażeniem, zalecane jest zmniejszenie dawki.</p>
Nudności i wymioty	Należy stosować profilaktykę przeciwwymiotną przy użyciu kortykosteroidów (np. deksametazonu) u wszystkich pacjentów.
Rabdomioliza i poważne zwiększenie aktywności CK (>5 x GGN)	<p>Nie wolno stosować trabectedyny u pacjentów z kinazą kreatynową (CK) &gt; 2,5 x GGN. Rabdomiolizę zgłaszano niezbyt często, zwykle w związku z mielotoksycznością, poważnymi nieprawidłowościami wyników prób czynnościowych wątroby i (lub) niewydolnością nerek lub niewydolnością wielonarządową. W związku z tym należy ściśle monitorować CK, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy toksyczności, słabość mięśni lub bóle mięśni. Jeśli pojawi się rabdomioliza, zgodnie ze wskazaniem należy szybko zastosować środki wspomagające takie jak dożylna nawodnienie, a kalizację moczu i dializę. Leczenie produktem Yondelis należy przerwać do uzyskania pełnej poprawy u pacjenta.</p> <p>Należy zachować ostrożność, jeśli równocześnie z trabectedyną podawane są leki, z którymi wiąże się rabdomioliza (np. statyny), ponieważ ryzyko rabdomiolizy może być wówczas większe.</p>
Reakcje w miejscu podania	<p>Zdecydowanie zaleca się stosowanie dostępu przez cewnik założony do żyły centralnej. Jeśli trabectedyna jest podawana przez cewnik założony do żyły obwodowej, u pacjentów mogą wystąpić potencjalnie poważne reakcje w miejscu wstrzyknięcia.</p> <p>Wynacznienie trabectedyny może prowadzić do martwicy tkanki i wymagać oczyszczenia rany. Brak specyficznego antidotum na wynacznienie trabectedyny. Postępowanie po wynacznieniu powinno być zgodne z lokalnymi standardami praktyki lekarskiej.</p>
Reakcje uczuleniowe	Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu obejmuje zgłoszenia reakcji nadwrażliwości w związku z podawaniem trabectedyny w monoterapii lub w skojarzeniu które bardzo rzadko prowadziły do zgonu.
Zaburzenia czynności serca	Zaleca się obserwację pacjentów w zakresie klinicznych, przedmiotowych i podmiotowych objawów ze strony serca. Ponadto zaleca się monitorowanie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w trakcie terapii, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka kardiomiopatii w związku z wcześniejszą ekspozycją na antracykliny lub u pacjentów z objawami pogorszenia czynności serca.
Zespół przesiąkania włóscinek (CLS)	Podczas stosowania trabectedyny zgłaszano przypadki występowania zespołu przesiąkania włóscinek (CLS). Jeśli wystąpią objawy ewentualnego CLS takie jak obrzęk z niewyjaśnionych przyczyn z niedociśnieniem lub bez, lekarz prowadzący powinien ocenić stężenie albuminy w surowicy. Nagłe zmniejszenie stężenia albuminy w surowicy może wskazywać na CLS. Jeśli potwierdzono rozpoznanie CLS po wykluczeniu innych przyczyn, lekarz prowadzący powinien przerwać leczenie trabectedyną i rozpocząć leczenie CLS.
Inne	<p>Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Yondelis z potencjalnymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (trabectedyna jest głównie metabolizowana przez CYP3A4; jednoczesne jej stosowanie z silnymi lekami indukującymi CYP3A4 może zwiększać jej klirens metaboliczny). Jeśli nie jest to możliwe, wymagane jest ściśle obserwowanie objawów toksyczności i należy brać pod uwagę zmniejszenie dawki trabectedyny.</p> <p>Należy zachować ostrożność, jeśli równocześnie z trabectedyną podawane są leki, z którymi wiąże się toksyczność wątrobowa, ponieważ ryzyko takiej toksyczności może być wówczas większe.</p> <p>Stosowanie trabectedyny w skojarzeniu z fenytoiną, może zmniejszyć wchłanianie fenytoiny prowadząc do zaostrzenia napadów drgawkowych. Nie zaleca się stosowania trabectedyny z fenytoiną lub szczepionkami osłabiającymi wątrobę, a w przypadku szczepionki przeciwko żółtej febrze stosowanie trabectedyny jest szczególnie przeciwwskazane.</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania trabectedyny i spożywania alkoholu w związku z toksycznym działaniem na wątrobę.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i dodatkowo przez 3 miesiące po jego zakończeniu, oraz natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli dojdzie do zapłodnienia.</p> <p>Mężczyźni zdolni do zapłodnienia muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz dodatkowo przez 5 miesięcy po zakończeniu leczenia.</p>

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek 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 prof. dr hab. n. med. Tomasza Szczepańskiego (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej): „U chorych z rozpoznaniem tłuszczakomięsaka śluzowego jajnika z udokumentowaną progresją choroby trabectedyna może doprowadzić do ponownej remisji choroby i pełnego wyleczenia.” Jako źródło ekspert wskazał publikację *Assi 2019*.

## 9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.88), w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.11.2019 r. produkt leczniczy Yondelis (trabectedyna) jest refundowany w ramach programu lekowego:

- B.8 „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)”

Wraz ze Zleceniem MZ nie dostarczono Agencji informacji, które jednoznacznie pozwalałyby stwierdzić, iż pacjent wskazany w Zleceniu MZ, kwalifikowałby się do leczenia w ramach ww. programu lekowego.

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego Yondelis (trabectedyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1 fiol., wg Obwieszczenia MZ wynosi 7 548,18 PLN. Nie zidentyfikowano leków generycznych preparatu Yondelis.

Wg komunikatu DGL, o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, za styczeń-marzec 2019 r., który posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację trabectedyny, średni koszt ponoszony przez NFZ na refundację jednego opakowania leku Yondelis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1 fiol., wyniósł 5 575,61 PLN. Najbardziej aktualny komunikat DGL za styczeń – lipiec 2019<sup>1</sup> roku nie mógł zostać wykorzystany do określenia rzeczywistego kosztu ponoszonego przez NFZ na refundację trabectedyny, ze względu na fakt, iż przedstawiono w nim wyłącznie informacje na temat wielkości kwoty refundacji.

Selekcji komparatorów dokonano na podstawie odszukanych wytycznych praktyki klinicznej, w których omówiono sposób postępowania terapeutycznego w przypadku pacjentów cierpiących na tłuszczakomiesaki, przedstawionych w rozdziale 11 niniejszego opracowania („Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”). Zgodnie z odszukanymi wytycznymi obok trabectedyny w omawianym wskazaniu można zastosować również erybulinę.

Przedstawiona w Zleceniu MZ 3-miesięczna wartość netto wnioskowanej terapii dotycząca 8 fiolek o mocy 1 mg wynosi ██████████. Schemat dawkowania przedstawiony w Zleceniu MZ jest zgodny z ChPL Yondelis w ramach leczenia mięsaka tj. 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę we wlewie trwającym 24 h, 3 tygodnie przerwy między cyklami. W leczeniu raka jajnika ChPL Yondelis zaleca podawanie trabectedyny w dawce 1,1 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na trzy tygodnie w infuzji trwającej 3 godziny natychmiast po podaniu PLD (pegylowana liposomalna dokсорubicyna) w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> pc.

Oszacowania kosztu trabectedyny wykonano na podstawie danych zawartych w Zleceniu MZ, Obwieszczeniu MZ oraz Komunikacie DGL. Przyjęto dawkowanie leku na podstawie Zlecenia MZ. Koszt erybuliny określono na podstawie danych zawartych w Zleceniu MZ dot. leku Halaven (erybulina) we wskazaniu tłuszczakomiesak (ICD-10: C48), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych - Zlecenie 244/2019 w BIP AOTMiT.

Na podstawie liczby fiolek (8 fiolek po 1 mg) i sposobu dawkowania wskazanego w Zleceniu MZ (1,5 mg/m<sup>2</sup> pc.) oraz przyjętej liczby podań w okresie 3 miesięcy (4 podania), oszacowano, iż pc. pacjentki wynosi 1,33 m<sup>2</sup> (2 fiolek po 1 mg / 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc.). Wskazana wartość pc. jest mniejsza, niż wartość pc. obliczona na podstawie siatek centylowych<sup>2</sup> oraz wzoru opracowanego przez Dubois<sup>3</sup> dla 50% percentyla dziewcząt w wieku 16 lat, tj. 1,59 m<sup>2</sup>. Należy zauważyć, iż przyjęta wartość pc. nie wpływa na względne różnice w oszacowanych kosztach.

Oszacowania dokonano z perspektywy NFZ, uwzględniono wyłącznie koszty leków. Nie wzięto pod uwagę m.in.: możliwości przerwania leczenia, modyfikacji dawkowania, kosztów podania leków, kosztów leczenia działań niepożądanych, zgonu pacjenta podczas terapii oraz strat związanych z możliwym niepełnym wykorzystaniem fiolek. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>1</sup> [https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun kat-dgl,7465.html](https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun%20kat-dgl,7465.html) [dostęp: 30.10.2019 r.]

<sup>2</sup> [http://www.czd.pl/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1717&Itemid=538](http://www.czd.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=1717&Itemid=538) [dostęp: 30.10.2019 r.]

<sup>3</sup> <https://www.mp.pl/kalkulatory/159793,bsa-powierzchnia-ciala> [dostęp: 30.10.2019 r.]

Tabela 11. Dane kosztowe dla technologii wnioskowanej i technologii alternatywnej

Parametr	Trabectedyna			Erybulina
Założenia	1 rok = 52 tyg., 3 miesiące = 12 tyg. pow. ciała pacjentki = 1,33 m <sup>2</sup>			
Źródło	Zlecenie MZ <sup>#&amp;</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>^&amp;</sup>	Komun kat DGL <sup>@&amp;</sup>	Zlecenie MZ <sup>*¥</sup>
Koszt 3-miesięcznej terapii [tys. PLN]	■	60,39	44,60	■
Koszt rocznej terapii [tys. PLN]	■	271,73	200,72	■

# Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ

& Dawkowanie na podstawie Zlecenia MZ: 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę we wlewie trwającym 24 h, 3 tygodnie przerwy między cyklami.

^ Na podstawie ceny hurtowej brutto leku Yondelis 1 mg, 1 fiol. przedstawionej w Obwieszczeniu MZ z dnia 23 października 2019 r.

@ Komunikat DGL z 28.06.2019 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-marzec 2019 r.

\* Na podstawie wartości netto przedstawionej w Zleceniu MZ dot. leku Halaven (erybulina) we wskazaniu tłuszczakomięsak (ICD-10: C48), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych - Zlecenie 244/2019 w BIP AOMTIT.

¥ Dawkowanie na podstawie ChPL Halaven: 1,23 mg/m<sup>2</sup> pc., którą należy podać dożylnie w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu.

## 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego. Według prof. dr hab. n. med. Tomasza Szczepańskiego (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. Wyniki w przeliczeniu na jednego pacjenta przedstawiono w rozdziale 9. „Konkurencyjność cenowa”.

Oszacowania dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku oszacowane w rozdziale nr 9 „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu oraz wielkości populacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Wpływ na wydatki płatnika publicznego**

Parametr	Trabectedyna			Erybulina
	Zlecenie MZ <sup>#&amp;</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>^&amp;</sup>	Komun kat DGL <sup>@&amp;</sup>	Zlecenie MZ <sup>**</sup>
<b>Liczebność populacji wynosi 2 pacjentów**</b>				
<b>Koszt 3-miesięcznej terapii [tys. PLN]</b>	■	120,77	89,21	■
<b>Koszt rocznej terapii [tys. PLN]</b>	■	543,47	401,44	■

<sup>&</sup> Dawkowanie na podstawie Zlecenia MZ: 1,5 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na dobę we wlewie trwającym 24 h, 3 tygodnie przerwy między cyklami.  
<sup>¥</sup> Dawkowanie na podstawie ChPL Halaven: 1,23 mg/m<sup>2</sup> pc., którą należy podać dożylnie w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu.

<sup>#</sup> Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ

<sup>^</sup> Na podstawie ceny hurtowej brutto przedstawionej w Obwieszczeniu MZ z dnia 23 października 2019 r.

<sup>@</sup> Komunikat DGL z 28.06.2019 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-marzec 2019 r.

<sup>\*</sup> Na podstawie wartości netto przedstawionej w Zleceniu MZ dot. leku Halaven (erybulina) we wskazaniu tłuszczakomięsak (ICD-10: C48), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych - Zlecenie 244/2019 w BIP.

<sup>\*\*</sup> Na podstawie zakresu wielkości populacji docelowej wskazanej przez eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Tomasza Szczepańskiego (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt 3-miesięcznej terapii trabectedyną wyniesie:

- ■ tys. PLN - wartość netto na podstawie Zlecenia MZ;
- 89,21 tys. PLN – na podstawie Komunikatu DGL;
- 120,77 tys. PLN - na podstawie CHB z Obwieszczenia MZ.



## 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Tabela 13. Technologie alternatywne według ekspertów klinicznych

Technologie alternatywne	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
obecnie stosowane w Polsce	„ <i>Tłuszczakomięsak śluzowaty jajnika występuje u pacjentów pediatrycznych niezmiernie rzadko. W pierwszej linii leczenia stosuje się chemioterapię wg programów CWS 2006 (Ifosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, aktynomycyna D, karboplatyna, epirubicyna) w połączeniu z resekcją chirurgiczną guza i lokalną radioterapią. Dobór i dawki chemioterapii zależą od stopnia zaawansowania nowotworu. W przypadku udokumentowanej progresji choroby podczas przynajmniej jednej linii chemioterapii brak skutecznej metody leczenia u dzieci.</i> ”
najtańsza	„ <i>Opisana w punkcie 3 (powyżej – komentarz analityka Agencji) strategia leczenia wg programów CWS 2006 w połączeniu z resekcją chirurgiczną guza i lokalną radioterapią jest równocześnie najtańszą technologią.</i> ”
najszybsza	„ <i>Program CWS 2006 jest również najskuteczniejszą metodą leczenia mięsaków tkanek miękkich u dzieci i standardem postępowania w I linii leczenia.</i> ” Kazanowska B, Chybicka A" Mięsaaki tkanek miękkich" w "Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych" Via Medica 2011 r. Kazanowska B, Węclawek-Tompol J, Klepacka T, Szulc A, Godziński J: „Standardy postępowania w mięsakach tkanek miękkich” Przegląd Pediatryczny 2019
rekomendowane w wytycznych klinicznych	„ <i>Program CWS 2006 jest również technologią rekomendowaną do leczenia mięsaków tkanek miękkich u dzieci i standardem postępowania w I linii leczenia. Brak skutecznej II linii chemioterapii w wyżej wymienionym wskazaniu u dzieci. U dorosłych z rozpoznaniem tłuszczakomięsaka śluzowatego jajnika z udokumentowaną progresją choroby podczas przynajmniej jednej linii chemioterapii z udziałem doksorubicyny lub ifosfamid, leczeniem z wyboru jest trabektydyna. W Polsce terapia ta jest finansowana w ramach programu lekowego B.8 „Leczenie Mięsaków Tkanek Miękkich.”</i> ”

W dniach 28-29.10.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendowanych i stosowanych interwencji w ocenianym wskazaniu. W tym celu zostały przeszukane następujące źródła internetowe i bazy danych:

- European Society for Medical Oncology [<http://www.esmo.org/Guidelines>],
- Polska Unia Onkologii [<http://www.puo.pl>],
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej [<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl>],
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [<https://www.nccn.org>],
- American Cancer Society [<https://www.cancer.org>],
- National Cancer Institute [<https://www.cancer.gov>, <https://seer.cancer.gov>],
- National Guideline Clearinghouse – Agency for Healthcare Research and Quality [<https://www.guideline.gov>],
- Trip Medical Database [<https://www.tripdatabase.com>],
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [<https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg>],
- New Zealand Guidelines Group [<http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>],
- The Swedish National Board of Health and Welfare [<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>].

Ponadto wytycznych praktyki klinicznej poszukiwano podczas przeprowadzonego przeglądu systematycznego, opisanego w roz. 6.1. niniejszego opracowania.

Najistotniejsze informacje z odnalezionych rekomendacji przedstawia poniższa tabela

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, kraj, rok	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Polska, 2017	Mięsaaki tkanek miękkich u dorosłych <u>Leczenie w stadium uogólnienia:</u> W przypadku rozsiewu choroby można wyodrębnić chorych z:



Organizacja, kraj, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotnie operacyjnymi przerzutami ograniczonymi do jednego narządu (głównie płuć), u których należy rozważyć wstępną CTH, chirurgiczne wycięcie przerzutów i następową CTH;</li> <li>• bardziej zaawansowanymi i nieresekcyjnymi przerzutami, w przypadku których postępowanie powinno być indywidualizowane (CTH, RTH, leczenie objawowe).</li> </ul> <p>Podstawą standardowej CTH pierwszej linii są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) [I, A] ± olaratumab (przeciwciało anty-PDGFR-alfa) [I, B]. Aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel, <b>trabektedyna</b>, erybulina oraz pazopan b w ramach drugiej linii leczenia.</p> <p>Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM [II, B] (np. taksoidy — <i>angiosarcoma</i>; gemcytabina ± docetaksel — <i>leiomyosarcoma</i>; <b>trabektedyna</b> — <i>liposarcoma</i>, zwłaszcza <i>myxoid liposarcoma</i> lub <i>leiomyosarcoma</i> [I, A]; ifosfamid — <i>synovial sarcoma</i>; imatynib — <i>dermatofibrosarcoma protuberans</i>; sunitynib — <i>alveolar soft part sarcoma</i>; inhibitory mTOR — <i>PEC-oma/lymphangioliomyomatosis</i>; kryzotynib — <i>inflammatory myofibroblastic tumor</i> z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i>).</p> <p>Skuteczność <b>trabektedyny</b> w leczeniu L-mięsaków po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia systemowego potwierdzono w 3 badaniach III fazy z losowym doбором chorych [I, A] oraz w badaniu II fazy potwierdzono korzyść kliniczną z leczenia podtrzymującego do progresji choroby u chorych, u których uzyskano kontrolę choroby po 6 cyklach trabektedyny.</p> <p>Obiecujące wyniki badań rejestracyjnych, odpowiednio, III i II fazy z losowym doбором chorych, wskazują na aktywność erybuliny w zaawansowanych <i>liposarcoma</i> [I, B] oraz olaratumabu w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu I linii zaawansowanych MTM [IB]. Dla erybuliny wykazano poprawę przeżyć całkowitych w porównaniu z dakarbazyną (mediana 13,5 v. 11,5 miesiąca) w grupie chorych na zaawansowane <i>liposarcoma</i> i <i>leiomyosarcoma</i> po niepowodzeniu przynajmniej 2 linii leczenia systemowego, przy czym korzyść z terapii dotyczyła przede wszystkim chorych na <i>liposarcoma</i>.</p> <p><u>Jakość naukowych dowodów:</u> I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C — Wskazania określone indywidualnie</p>
<p><b>European Society of Medical Oncology (ESMO)</b> Europa, 2018</p>	<p>Chemioterapia jako leczenie standardowe jest stosowana w indywidualnych przypadkach niektórych typów histologicznych mięsaków tkanek miękkich MTM (IV, B) Chemioterapia może być wykorzystana jako leczenie przedoperacyjne.</p> <p>W sytuacji niepowodzenia leczenia antracyklinami, jako terapia drugiego rzutu wskazane jest zastosowanie <b>trabektedyny</b> (I, B) (mięśniakomięsaki gładkokomórkowe, tłuszczakomięsaki) lub zwiększonych dawek ifosfamidu. Korzyści kliniczne związane ze stosowaniem trabektedyny uzyskuje się również w innych typach histologicznych.</p> <p>Pazopanib może być stosowany jako opcja leczenia w nieadipogennym mięsaku tkanek miękkich (ang. <i>non-adipogenic soft tissue sarcomas STS</i>) [I, B]</p> <p>Eribulina jest opcją u pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięśniakomięsakami gładkokomórkowymi (II, A)</p> <p>Regorafenib jest opcją leczenia u pacjentów z nieadipogennym STS (ang. <i>non-adipogenic, STS</i>) stosujących zaawansowane, wstępne leczenie doksorubicyną (II, C)</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u> I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III - Prospektywne badania kohortowe; IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane; B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane; C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem; D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane; E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, zdecydowanie niezalecane</p>
<p><b>National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)</b> Wielka Brytania, 2006, 2010, 2014, 2019</p>	<p>Chemioterapia uznana jest za istotny komponent leczenia specyficznych MTM (mięsak Ewinga/pozaszkieletowy guz Ewinga, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy), ale również może być wdrażana w leczeniu dużych guzów o wysokiej złośliwości histologicznej (G3 wg klasyfikacji TNM).</p> <p><b>Trabektedyna</b> jest zalecana u osób z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich, jeżeli: leczenie antracyklinami i ifosfamidem zakończyło się niepowodzeniem lub wystąpiła nietolerancja lub istnieją przeciwwskazania do leczenia antracyklinami i ifosfamidem.</p> <p>Wszystkim pacjentom należy podawać profilaktycznie dożylnie deksametazon (20 mg) działający przeciwwymiotnie 30 minut przed leczeniem trabektedyną.</p> <p>Na podstawie wywiadu ze specjalistami klinicznymi i pacjentami stwierdzono, że w przypadku leczenia trabektedyną notowano mniej poważnych działań niepożądanych i były one rzadsze w porównaniu do innych środków chemioterapeutycznych stosowanych w leczeniu mięsaka tkanek miękkich.</p>

Organizacja, kraj, rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</b> Stany Zjednoczone Ameryki, 2018</p>	<p>Chemioterapia mięsaków tkanek miękkich stosowana w IV stopniu zaawansowania klinicznego (przed- lub pooperacyjna) jest jednym ze standardowych sposobów leczenia nieresekcyjnych guzów pierwotnych, elementem leczenia paliatywnego i leczenia choroby z przerzutami (poza radioterapią, leczeniem chirurgicznym (w tym zabiegi ablacyjne i embolizacja), obserwacją oraz wdrożeniem najlepszego możliwego leczenia wspomagającego „BSC” ang. <i>best-supportive care</i>). Chemioterapia w przypadku mięsaków nieresekcyjnych lub w IV stopniu zaawansowania klinicznego może być chemioterapią mono- (doksorubicyna, ifosfamid, epirubicyna, gemcytabina, dakarbazyna, doksorubicyna liposomalna, temozolamid, winorelbina, erybulina, <b>trabektedyna</b> i pazopanib) lub wielolekową. Pazopanib nie powinien być stosowany w leczeniu mięsaków lipogennych.</p> <p>Do stosowania w terapii II rzutu w leczeniu tłuszczakomięsaków i mięśniakomięsaków gładkokomórkowych rekomendowane są <b>trabektedyna</b> i eribulina (1).</p> <p><i>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p>
<p><b>American Cancer Society (ACS),</b> Stany Zjednoczone Ameryki, 2018</p>	<p>W zależności od typu i stopnia zaawansowania klinicznego mięsaka tkanki miękkiej, chemioterapia może być stosowana jako terapia główna lub uzupełniająca (adjuwantowa). Najczęściej stosowana chemioterapia oparta jest na ifosfamidzie i doksorubicynie. Wykorzystuje się także dakarbazynę, epirubicynę, temozolomid, docetaksel, gemcytabina, winorelbina, trabektedyna lub erybulina.</p> <p>IV stopień mięsaka tkanki miękkiej i/lub z przerzutami</p> <p>Najczęściej pierwszym wyborem w ramach chemioterapii jest leczenie doksorubicyną i/lub ifosfamidem. Gemcytabina i docetaksel mogą być zastosowane w przypadku, gdy poprzedni schemat leczenia się nie sprawdził.</p>
<p><b>National Institutes of Health – National Cancer Institute (NCI),</b> Stany Zjednoczone Ameryki, 2019</p>	<p><u>Stopień IV mięsaka tkanki miękkiej u dorosłych pacjentów</u></p> <p><i>Standardowe opcje terapeutyczne:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Wykonanie resekcji zmian (w płucach) jest możliwe, jeśli guz pierwotny jest pod kontrolą.</li> <li>Chemioterapia <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się zastosowanie jednolekowej chemioterapii z kolejnymi substancjami czynnymi w przypadku ponownego rozwoju choroby. Doksorubicyna z/bez olaratumabem jest najczęściej I linią leczenia. Ifosfamid także wykazuje skuteczność w monoterapii.</li> <li>Schematy chemioterapii oparte na doksorubicynie: W praktyce stosuje się wiele schematów leczenia, jednak żaden z nich nie wykazał zwiększenia OS w porównaniu z monoterapią doksorubicyną. Wyjątkiem był olaratumab, który wykazał swoją skuteczność w randomizowanym badaniu II fazy. Istnieją także dowody, że dodanie ifosfamidu zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie. Warto wziąć pod uwagę także schemat gemcytabina+docetaksel.</li> <li>Po I linii chemioterapii: FDA zatwierdziła następujące substancje jako dodatkowe leczenie pacjentów z przerzutami choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pazopanib (dla wszystkich podtypów oprócz mięsaków adipocytowych);</li> <li><b>Trabektedyna</b> (w przypadku mięśniaka gładkokomórkowego i tłuszczakomięsaka po chemioterapii opartej na antracyklinach);</li> <li>Erybulina (w przypadku tłuszczakomięsaka po chemioterapii opartej na antracyklinach).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol> <p><u>Leczenie pacjentów z wznową lub przerzutami mięsaka tkanki miękkiej</u></p> <p>Terapia pacjentów jest analogiczna do ww. Dodatkowo wytyczne wyszczególniają, iż przeprowadzone zostały badania dot. terapii niwolumabem lub pembrolizumabem u pacjentów z mięsakiem tkanki miękkiej. Pembrolizumab był badany w podtypach: tłuszczakomięsaka dobrze zróżnicowanego (ang. well-differentiated liposarcoma) i tłuszczakomięsaka odróżnicowanego (dedifferentiated liposarcoma). Odpowiedź na leczenie uzyskało 2 na 10 pacjentów z tej grupy. Mimo odnalezionych badań wytyczne nie zalecają rutynowego stosowania niwolumabu lub pembrolizumabu.</p>

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, trabektedyna, 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 trabektedyna i eribulina. Natomiast pazopanib nie powinien być stosowany w leczeniu tłuszczakomięsaków.

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

Efektywność kliniczna komparatora (eribuliny) na podstawie ChPL Halaven

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.”

„W przypadku tłuszczakomięsaka skuteczność erybuliny potwierdzono w głównym badaniu fazy III (badanie 309). Pacjenci uczestniczący w tym badaniu (n=452) mieli miejscowo nawracający, nieoperacyjny i (lub) dający przerzuty mięsak tkanek miękkich należący 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/m<sup>2</sup> pc. w dniach 1 i 8 cyklu leczenia trwającego 21 dni lub dakarbazynę w dawce 850 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup>pc. lub 1200 mg/m<sup>2</sup> pc. (dawka określona przez badacza przed randomizacją), co 21 dni.

W badaniu 309 obserwowano statystycznie istotną poprawę w zakresie całkowitej przeżywalności u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej erybulinę, 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 tłuszczakomięsakiem (45% nisko zróżnicowany, 37% śluzowaty/okrągłokomórkowy oraz 18% wielopostaciowy w badaniu 309) 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 mięśniakomięsakami gładkokomórkowymi.”

## 12. Piśmiennictwo

Publikacje	
<b>ACS 2018</b>	Soft Tissue Sarcoma, American Cancer Society, <a href="https://www.cancer.org/cancer/soft-tissue-sarcoma/treating/chemotherapy.html">https://www.cancer.org/cancer/soft-tissue-sarcoma/treating/chemotherapy.html</a> (Last Medical Review: April 6, 2018); <a href="https://www.cancer.org/cancer/soft-tissue-sarcoma/treating/by-stage.html">https://www.cancer.org/cancer/soft-tissue-sarcoma/treating/by-stage.html</a> (Last Medical Review: April 6, 2018)
<b>Assi 2018</b>	Assi T, Kattan J, El Rassy E, Honore C, Dumont S, Mir O, Le Cesne A. A comprehensive review of the current evidence for trabectedin in advanced myxoid liposarcoma. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2019 Jan;72:37-44."
<b>Baruchel 2012</b>	Baruchel S, Pappo A, Krailo M., A phase 2 trial of trabectedin in children with recurrent rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma and non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: a report from the Children's Oncology Group, <i>Eur J Cancer.</i> 2012 Mar;48(4):579-85. doi: 10.1016/j.ejca.2011.09.027. Epub 2011 Nov 14.
<b>Blay 2013</b>	Blay JY., Italiano A., Ray-Coquard I., Long-term outcome and effect of maintenance therapy in patients with advanced sarcoma treated with trabectedin: an analysis of 181 patients of the French ATU compassionate use program, <i>BMC Cancer</i> 2013, 13:64
<b>ChPL Halaven</b>	Charakterystyka Produktu leczniczego Halaven. Ostatnia aktualizacja: 15.03.2019 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halaven-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halaven-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 29.10.2019 r.]
<b>ChPL Yondelis</b>	Charakterystyka Produktu leczniczego Yondelis. Ostatnia aktualizacja: 02.07.2018 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yondelis-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yondelis-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 29.10.2019 r.]
<b>ESMO 2018</b>	Casali PG, Abecassis N, Bauer S et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv51-iv67
<b>Le Cesne 2012</b>	Le Cesne A, Cresta S, Maki RG., A retrospective analysis of antitumour activity with trabectedin in translocation-related sarcomas. <i>Eur J Cancer.</i> 2012 Nov;48(16):3036-44. doi: 10.1016/j.ejca.2012.05.012. Epub 2012 Jun 29.
<b>Komunikat DGL styczeń-marzec 2019</b>	Komunikat DGL z 26.08.2019 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za miesiąc marzec 2019 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html</a> [dostęp: 29.10.2019 r.]
<b>Kosela-Paterczyk 2018</b>	Kosela-Paterczyk H., Wągródzki M.: Liposarcoma — spectrum of disease. <i>Oncol Clin Pract</i> 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0047.
<b>Muratori 2018</b>	Muratori F., Bettini L., Frenos F., et al.: Myxoid Liposarcoma: Prognostic Factors and Metastatic Pattern in a Series of 148 Patients Treated at a Single Institution. <i>Int J Surg Oncol.</i> 2018; May 16;2018:8928706. doi: 10.1155/2018/8928706
<b>NCCN 2018</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2018-October 31, 2017
<b>NCI 2019</b>	Adult soft tissue sarcoma treatment (PDQ) – health professional version, National Cancer Institute (Updated: May 15, 2019; <a href="https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/adult-soft-tissue-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/adult-soft-tissue-treatment-pdq</a> )
<b>NICE 2006</b>	Guidance on Cancer Services, Improving Outcomes for People with Sarcoma, The Manual, Developed by the National Collaborating Centre for Cancer, March 2006, ISBN: 1-84629-158-5
<b>NICE 2014</b>	Trabectedin for the treatment of advanced soft tissue sarcoma, Technology appraisal guidance, Published: 24 February 2010, <a href="http://nice.org.uk/guidance/ta185">nice.org.uk/guidance/ta185</a>
<b>NICE 2015</b>	Sarcoma. Quality standard. Published: 29 January 2015 <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/qs78">www.nice.org.uk/guidance/qs78</a>
<b>NICE 2019</b>	Sarcoma overview. NICE Pathway last updated: 15 July 2019. <a href="http://pathways.nice.org.uk/pathways/sarcoma">http://pathways.nice.org.uk/pathways/sarcoma</a>
<b>Obwieszczenie Ministra Zdrowia</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r.
<b>Orphanet 2013</b>	Orphanet – Portal o chorobach rzadkich i lekach sierocych <a href="https://www.orpha.net/data/patho/PL/Tluszczakomiesaksluzowatyokraglokomorkowy-PLplAbs14540.pdf">https://www.orpha.net/data/patho/PL/Tluszczakomiesaksluzowatyokraglokomorkowy-PLplAbs14540.pdf</a> (dostęp dnia: 29.10.2019 r.)
<b>PTOK 2017</b>	Rutkowski P, Ługowska I, Fijuth J et al. Soft tissue sarcomas in adults. <i>Oncol Clin Pract</i> 2017; 13: 181–201
<b>Trepka 2012</b>	Trepka S., Dziewirski W., Pieńkowski A, i in.: Wyniki leczenia chorych na tłuszczakomięsaki o zaawansowaniu miejscowym. <i>Nowotwory. J. Oncol.</i> 2012; 62 (5): 335-347

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 28.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
21	Search (((("Infant"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh])) OR (((Child*[Title/Abstract] OR Infant*[Title/Abstract] OR Adolescent*[Title/Abstract] OR Teen*[Title/Abstract] OR Youth*[Title/Abstract]))) AND (((("Liposarcoma, Myxoid"[Mesh] OR (((Liposarcom*[Title/Abstract] OR "Liposarcoma"[Mesh])) AND ((Myxoid[Title/Abstract] OR Round Cell[Title/Abstract] OR Round-Cell[Title/Abstract]))) AND (((Trabectedin[Title/Abstract] OR ((Yondelis[Title/Abstract] OR Ecteinascidin 743[Title/Abstract] OR NSC 684766[Title/Abstract]) OR ((ET-743[Title/Abstract] OR ET 743[Title/Abstract] OR ET743[Title/Abstract]))) OR "Trabectedin"[Mesh]))	5
20	Search (((("Infant"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh])) OR (((Child*[Title/Abstract] OR Infant*[Title/Abstract] OR Adolescent*[Title/Abstract] OR Teen*[Title/Abstract] OR Youth*[Title/Abstract]))	3896101
19	Search (("Infant"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]	3458857
18	Search (((Child*[Title/Abstract] OR Infant*[Title/Abstract] OR Adolescent*[Title/Abstract] OR Teen*[Title/Abstract] OR Youth*[Title/Abstract]	1826104
17	Search (((("Liposarcoma, Myxoid"[Mesh] OR (((Liposarcom*[Title/Abstract] OR "Liposarcoma"[Mesh])) AND ((Myxoid[Title/Abstract] OR Round Cell[Title/Abstract] OR Round-Cell[Title/Abstract]))) AND (((Trabectedin[Title/Abstract] OR ((Yondelis[Title/Abstract] OR Ecteinascidin 743[Title/Abstract] OR NSC 684766[Title/Abstract]) OR ((ET-743[Title/Abstract] OR ET 743[Title/Abstract] OR ET743[Title/Abstract]))) OR "Trabectedin"[Mesh]))	71
16	Search "Infant"[Mesh]	1111133
15	Search "Child"[Mesh]	1856852
14	Search "Adolescent"[Mesh]	1965557
13	Search ("Liposarcoma, Myxoid"[Mesh] OR (((Liposarcom*[Title/Abstract] OR "Liposarcoma"[Mesh])) AND ((Myxoid[Title/Abstract] OR Round Cell[Title/Abstract] OR Round-Cell[Title/Abstract]))	1573
12	Search (((Liposarcom*[Title/Abstract] OR "Liposarcoma"[Mesh])) AND ((Myxoid[Title/Abstract] OR Round Cell[Title/Abstract] OR Round-Cell[Title/Abstract]	1473
11	Search ((Myxoid[Title/Abstract] OR Round Cell[Title/Abstract] OR Round-Cell[Title/Abstract]	8009
10	Search (Liposarcom*[Title/Abstract] OR "Liposarcoma"[Mesh]	7339
9	Search Liposarcom*[Title/Abstract]	6304
8	Search "Liposarcoma"[Mesh]	4733
7	Search "Liposarcoma, Myxoid"[Mesh]	568
6	Search (((Trabectedin[Title/Abstract] OR ((Yondelis[Title/Abstract] OR Ecteinascidin 743[Title/Abstract] OR NSC 684766[Title/Abstract]) OR ((ET-743[Title/Abstract] OR ET 743[Title/Abstract] OR ET743[Title/Abstract]))) OR "Trabectedin"[Mesh]	861
5	Search ((Trabectedin[Title/Abstract] OR ((Yondelis[Title/Abstract] OR Ecteinascidin 743[Title/Abstract] OR NSC 684766[Title/Abstract]) OR ((ET-743[Title/Abstract] OR ET 743[Title/Abstract] OR ET743[Title/Abstract]	812
4	Search ((ET-743[Title/Abstract] OR ET 743[Title/Abstract] OR ET743[Title/Abstract]	218
3	Search ((Yondelis[Title/Abstract] OR Ecteinascidin 743[Title/Abstract] OR NSC 684766[Title/Abstract]	249
2	Search Trabectedin[Title/Abstract]	627
1	Search "Trabectedin"[Mesh]	543

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 28.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp trabectedin/	2444
2	"Trabected*".ab,kw,ti.	1154
3	Yondelis.ab,kw,ti.	190
4	Ecteinascidin 743.ab,kw,ti.	174
5	ET-743.ab,kw,ti.	262
6	ET743.ab,kw,ti.	41
7	2 or 3 or 4 or 5 or 6	1388
8	1 or 7	2555
9	exp myxosarcoma/	1991
10	exp liposarcoma/	7682
11	"Liposarcom*".ab,kw,ti.	7591
12	10 or 11	9786
13	Myxoid.ab,kw,ti.	6639
14	Round Cell.ab,kw,ti.	3598
15	13 or 14	9678
16	12 and 15	1880
17	myxosarcoma.ab,kw,ti.	96
18	9 or 17	2020
19	16 or 18	2869
20	8 and 19	234
21	exp child/	2126705
22	"child*".ab,kw,ti.	1487580
23	exp adolescent/	1317938
24	"Adolescent*".ab,kw,ti.	302919
25	"Teen*".ab,kw,ti.	37336
26	"Youth*".ab,kw,ti.	84165
27	exp infant/	790296
28	"Infant*".ab,kw,ti.	385855
29	22 or 24 or 25 or 26 or 28	1930639
30	21 or 23 or 27	2776963
31	29 or 30	3261906
32	20 and 31	9



**Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 28.10.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Trabectedin] explode all trees	53
2	(Trabected*):ti,ab,kw OR (Yondelis):ti,ab,kw OR (Ecteinascidin 743):ti,ab,kw OR (ET-743):ti,ab,kw OR (ET743):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	219
3	#1 OR #2	219
4	MeSH descriptor: [Liposarcoma, Myxoid] explode all trees	3
5	MeSH descriptor: [Liposarcoma] explode all trees	28
6	(Liposarcom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	219
7	#5 OR #6	219
8	(Myxoid):ti,ab,kw OR (Round Cell):ti,ab,kw OR (Round-Cell):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	355
9	#8 AND #7	54
10	#9 OR #4	54
11	#10 AND #3	13