



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

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii
dostępności refundacyjnej substancji czynnej trabectedyna
Przeniesienie z programu lekowego B.8. „Leczenie chorych na
mięsaki tkanek miękkich (ICD-10: C48,C49)”**

OT.422.0.38.2024

Data ukończenia: 22 sierpnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pharma Mar, Janssen Cilag.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pharma Mar, Janssen Cilag

Wykaz skrótów

Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BC	analiza podstawowa (ang. base case)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – wersja 10 (ang. International Statistical Classification Of Diseases and Related Health Problems – 10th revision)
KK	Konsultant Krajowy
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
3. Wytyczne praktyki klinicznej.....	6
4. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL	9
5. Analiza wpływu na budżet	11
5.1. Aktualne wydatki	12
5.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej.....	12
5.3. Dane wejściowe	12
5.4. Wyniki.....	15
5.4.1. Analiza podstawowa	15
5.4.2. Analiza wrażliwości	16
5.4.3. Ograniczenia	19
6. Podsumowanie	20
7. Źródła.....	22
8. Załączniki.....	23
8.1. Załącznik 1	23

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

26.07.2024
PLR2.4504.794.2024.ZL

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przeniesienie substancji czynnej trabektedyny z programu lekowego:

- B.8. „Leczenie chorych na mięsaki tkanek miękkich (ICD-10: C48, C49)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.794.2024.ZL z dnia 24.07.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 26.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w sprawie przeniesienia substancji czynnej trabectedyna z programu lekowego B.8. „Leczenie chorych na mięsaki tkanek miękkich (ICD-10: C48,C49)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

W załączeniu przekazano propozycję nowych załączników dla katalogu chemioterapii (w tabeli poniżej). W zakresie proponowanego wskazania dot. leczenia raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej uwzględniono potwierdzone przez MZ w dniu 14.08.2024 r. doprecyzowanie, że chodzi o pacjentki, u których „jest przeciwwskazane zastosowanie schematu zawierającego związek platyny”.

Treść proponowanych załączników dla katalogu chemioterapii

Załącznik C.XX.x.

1) W leczeniu pacjentów chorych na nieresekcyjnego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) mięsaka tkanek miękkich o typie histologicznym tłuszczakomięsaka (liposarcoma) lub mięsaka gładkokomórkowego (leiomyosarcoma), po niepowodzeniu leczenia antracykliną i ifosfamidem albo z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania tych leków.

2) W leczeniu pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których jest przeciwwskazane zastosowanie schematu zawierającego związek platyny, w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD).

Leczenie jest prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby nowotworowej lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

Tabela 1. Propozycja nowego załącznika dla katalogu chemioterapii

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeżeli dotyczy, droga podania	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	TRABECTEDINUM	C48	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZESTRZENI ZAOTRZEWNOWEJ I OTRZEWNEJ
2.	TRABECTEDINUM	C49	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TKANKI ŁĄCZNEJ I INNYCH TKANEK MIĘKKICH
3.	TRABECTEDINUM	C56	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JAJNIKA
4.	TRABECTEDINUM	C57	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH ŻEŃSKICH NARZĄDÓW PŁCIOWYCH

3. Wytyczne praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; <https://ptok.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO; <https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN; <https://www.nccn.org/>);
- bazę danych medycznych PubMed;
- <https://www.tripdatabase.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.08.2024 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2022, NCCN 2024 oraz ESMO 2021 dotyczące leczenia nieresekcyjnego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) mięsaka tkanek miękkich o typie histologicznym tłuszczakomięsaka (liposarcoma) lub mięsaka gładkokomórkowego (leiomyosarcoma) oraz 2 dokumenty dotyczące leczenia raka jajnika – ESMO 2024 oraz NCCN 2024.

Wytyczne dotyczące leczenia mięsaków tkanek miękkich (PTOK 2022, NCCN 2024, ESMO 2021) wskazują na zastosowanie trabektedyny w leczeniu liposarcoma oraz leiomyosarcoma. W ramach wszystkich odnalezionych dokumentów zalecenie dotyczy opcji leczenia w kolejnych liniach. Ponadto wytyczne NCCN 2024 wskazują również na możliwość zastosowania trabektedyny w ramach terapii I rzutu w zaawansowanym/przerzutowym leiomyosarcoma.

W wytycznych NCCN 2024 dotyczących raka jajnika nie odnaleziono informacji na temat stosowania trabektedyny w tym wskazaniu. Wytyczne ESMO 2024 wskazują na możliwość zastosowania połączenia trabektedyny i PLD u pacjentów nietolerujących platyny, u których wystąpił nawrót choroby po 6 miesiącach od podania ostatniej dawki platyny.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich	
PTOK 2022	<p>Postępowanie diagnostyczno--terapeutyczne u chorych na mięsaki tkanek miękkich u dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trabektedyna stanowi opcję terapii w kolejnych liniach w przypadku liposarcoma i leiomyosarcoma [I, 1], z kolei pazopanib u chorych na mięsaki tkanek miękkich (MTM) z wyłączeniem liposarcoma [I, 2A], erybulina jest opcją terapeutyczną u chorych na liposarcoma [II, 2A]. <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem 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 <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce, • B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.
	<p>Schematy leczenia mięsaków tkanek miękkich</p> <p>Terapia neoadiuwantowa/adiuwantowa</p> <p>Schematy przydatne w pewnych okolicznościach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ifosfamid [2A]; • Trabektedyna (w przypadku tłuszczakomięsaka śluzowatego) [2A]; • Gemcytabina i docetaksel [2B]. <p>Terapia pierwszego rzutu zaawansowana/przerzutowa</p> <p>Schematy przydatne w pewnych okolicznościach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib (pacjenci niekwalifikujący się do dożylnych terapii systemowej lub pacjenci, którzy nie są kandydatami do schematów opartych na antracyklinach) [2A]; • MAID (mesna, doksorubicyna, ifosfamid, dakarbazyna) [2A];
NCCN 2024	

	<ul style="list-style-type: none"> • Trabektedyna i doksorubicyna (dla LMS) [2A]; • Selperkatynib (dla guzów z fuzją genu RET35) (niezależnie od podtypu mięsaka tkanek miękkich) [2A]; • Gemcytabina i dakarbazyna [2B]. <p>Kolejne linie terapii choroby zaawansowanej/przerzutowej</p> <p>Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib [2A]; • Eribulin [1 dla liposarcoma; 2A dla innych podtypów]; • Trabektedyna [1 dla liposarcoma i LMS; 2A dla innych podtypów]; • Gemcytabina i docetaksel (tylko mięsaki z fuzją genów) [2A]; • NTRK (niezależnie od podtypu mięsaka tkanek miękkich) [2A]; • Repotrektytib (jeśli nie był wcześniej podawany) [2A]. <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; <p>3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</p>
ESMO 2021	<p>Wytyczne leczenie mięsaków tkanek miękkich</p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowym leczeniem metachronicznych (odstęp wolny od choroby 1 rok), resekcyjnych przerzutów do płuc bez choroby pozapłucnej jest operacja, jeśli możliwe jest całkowite wycięcie wszystkich zmian [IV, B]. • Standardowa ChT opiera się na antracyklinach jako leczeniu pierwszego rzutu [I, A]. Leczeniem z wyboru, szczególnie w podtypach wrażliwych na ifosfamid lub dakarbazynę, może być wielolekowa ChT z zastosowaniem odpowiedniej dawki AI lub dakarbazyny, gdy odpowiedź na leczenie jest uważana za potencjalnie korzystną, a PS pacjenta jest dobry [I, B]. • Gemcytabina-docetaksel nie jest ogólnie zalecana jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym STS [I, D]. • Imatynib jest standardowym lekiem stosowanym u pacjentów z DFSP [III, A]. • Inhibitory NTRK są standardowym leczeniem pacjentów z zaawansowanymi mięsakami z rearanżacją NTRK [III, A]. Można je rozważyć również w warunkach przedoperacyjnych, gdy cytoredukcja może poprawić zachorowalność i funkcjonowanie [III, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3]. • Trabektedyna jest opcją w zaawansowanym STS w drugiej i kolejnych liniach leczenia [I, B; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 2]. • Erybulina jest opcją u pacjentów z tłuszczakomięsakami [II, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3]. • Połączenie dakarbazyny z gemcytabiną lub gemcytabiny z docetaksemem jest opcją u pacjentów leczonych doksorubicyną [II, B]. <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności • II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością. • III Badania kohortowe prospektywne <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja. • C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty,...), rekomendacja opcjonalna.
Rak jajnika	
ESMO 2024	<p>Zalecenia konferencji konsensusu ESGO-ESMO-ESP dotyczące raka jajnika</p> <p>Rekomendacje leczenia raka jajnika terapiami innymi niż platyna oraz opcje opieki wspomagającej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci powinni być włączani do badań klinicznych, gdy jest to możliwe, ponieważ istnieje znaczna potrzeba poprawy opcji leczenia w tej sytuacji [IV, A]. • W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej bewacyzumabu, należy rozważyć dodanie tego leku do cotygodniowego paklitakselu, PLD lub topotekanu [I, A]. Połączenie cotygodniowego stosowania paklitakselu i bewacyzumabu jest preferowaną opcją w oparciu o analizę badań [II, A]. • Połączenie trabektedyny i PLD można rozważyć u pacjentów nietolerujących platyny, u których wystąpił nawrót choroby po 6 miesiącach od podania ostatniej dawki platyny [II, C]. • U pacjentów z nawrotem LGSC należy rozważyć leczenie trametytibem po niepowodzeniu leczenia platyną [I, A] lub leczenie hormonalne [II, A]. • Samo leczenie wspomagające należy rozważyć, gdy spodziewane korzyści z zastosowania ChT są ograniczone [III, A].

	<ul style="list-style-type: none"> Systematyczna ocena jakości życia i objawów podczas leczenia jest zalecana w celu rozpoczęcia wczesnej opieki wspomagającej i zapobiegania lub poprawy objawów, jakości życia i przeżycia [III, A]. <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością. III Badania kohortowe prospektywne <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja. C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna.
NCCN 2024	Wytyczne dotyczące leczenia raka jajnika nie wskazują trabektedyny jako terapii w tym wskazaniu.

LMS- leiomyosarcoma; ChT- chemioterapia; LGSC - surowiczy rak jajnika o niskim stopniu złośliwości (ang. low-grade serous carcinoma); PLD – pegylowana doksorubicyna liposomalna (ang. pegylated liposomal doxorubicin); NTRK – neurotroficzna receptorowa kinaza tyrozynowa (ang. neurotrophic receptor tyrosine kinase);

W wytycznych ESMO 2024 rekomendacja dotycząca zastosowania trabektedyny w skojarzeniu w PLD została oparta o wyniki badania Monk 2020 (NCT01846611). Poniżej przedstawiono podsumowanie ww. badania.

Monk 2020

Przeprowadzono randomizowane, nie-zaślepienie badanie fazy 3 celem porównania całkowitego przeżycia (OS) kobiet z wrażliwym na platynę, nawrotowym rakiem jajnika (ROC) leczonych trabektedyną (T) trzeciego rzutu w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD) w porównaniu z monoterapią PLD.

Metody

Kobiety z zaawansowanym nawrotowym nabłonkowym rakiem jajnika zostały losowo przydzielone w stosunku 1: 1 do dożylnych wlewów T + PLD lub PLD. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały oceniane przez badacza przeżycie wolne od progresji (PFS) i wskaźniki obiektywnej odpowiedzi (ORR). W momencie randomizacji, pacjenci byli stratyfikowani według czasu od ostatniej dawki terapii platyną pierwszego rzutu do progresji choroby, stopnia ECOG 0 lub 1, statusu mutacji dziedzicznej BRCA1/2 i wcześniejszej terapii PLD. Eksploracyjne punkty końcowe obejmowały OS, PFS i ORR w stratyfikowanych podgrupach (PFI, ECOG, status BRCA1/2 i wcześniejsza terapia PLD).

Wyniki

Randomizacji poddano 576 pacjentów (T + PLD, n = 289; PLD, n = 287). Mediana OS wyniosła 23,8 miesiąca z T + PLD vs. 22,2 miesiąca z PLD (HR: 0,92, 95%CI: 0,73 do 1,18; p = 0,52). Mediana PFS wyniosła 7,52 vs. 7,26 miesiąca (HR:0,93, 95%CI:0,76 do 1,15; p = 0,52); ORR wyniósł 46% vs. 35,9% (OR: 1,52, 95%CI: 1,07 do 2,16; p = 0,01). Pacjenci z mutacjami BRCA1/2 mieli medianę OS wynoszącą 34,2 miesiąca z T + PLD vs. 20,9 miesiąca z PLD (HR: 0,54, 95%CI: 0,33 do 0,90; p = 0,016). Pacjenci z mutacjami BRCA1/2 mieli medianę PFS wynoszącą 10,1 miesiąca z T + PLD vs. 7,6 miesiąca z PLD (HR: 0,72, 95%CI: 0,48 do 1,08; p = 0,039). U pacjentów z mutacjami BRCA1/2 i 6-12-miesięcznym odstępem wolnym od platyny (PFI) mediana OS wyniosła odpowiednio 31,5 vs. 14,9 miesiąca (HR: 0,37, 95%CI: 0,17 do 0,82; p = 0,011). AE stopnia 3-4 były częstsze w przypadku T + PLD (79%) w porównaniu z PLD (54%).

Wnioski autorów

Połączenie T i PLD nie wykazało korzystnych korzyści w zakresie OS ani bezpieczeństwa; jednak pacjentki z mutacjami germinalnymi BRCA1/2 i/lub PFI wynoszącym 6-12 miesięcy wydają się mieć klinicznie istotne korzyści w zakresie przeżycia dzięki T + PLD. Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

4. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL

W tabeli poniżej zestawiono wybrane zapisy programu lekowego z PL B.8. „Leczenie chorych na mięsaki tkanek miękkich (ICD-10: C48, C49)” z zaproponowanymi zapisami katalogu chemioterapii.

Tabela 3. Zapisy programu lekowego B.8. „Leczenie chorych na mięsaki tkanek miękkich (ICD-10: C48, C49)” oraz zaproponowane zapisy katalogu chemioterapii

Kategoria	Zapisy PL B.8.	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Komentarz analityków AOTMiT
Wskazanie do stosowania	<p>W programie finansuje się leczenie pacjentów z określonymi mięsakami tkanek miękkich substancjami:</p> <p>1) trabektedyna (II lub III lub IV linia leczenia)</p> <p>Zastosowanie nie więcej niż 3 linii wcześniejszej chemioterapii.</p> <p>Udokumentowana progresja choroby podczas przynajmniej jednej linii chemioterapii z udziałem doksorubicyny lub ifosfamidu zastosowanej z powodu zaawansowanego miejscowo (nieresekcyjnego) lub przerzutowego mięsaka o typie histologicznym tłuszczakomięsaka (liposarcoma) lub mięsaka gładkokomórkowego (leiomyosarcoma).</p> <p>Leczenie mięsaków tkanek miękkich w programie obejmuje:</p> <p>1) leczenie mięsaków tkanek miękkich lekami cytotoksycznymi (trabektedyna) (...)</p>	<p>1) W leczeniu pacjentów chorych na nieresekcyjnego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) mięsaka tkanek miękkich o typie histologicznym tłuszczakomięsaka (liposarcoma) lub mięsaka gładkokomórkowego (leiomyosarcoma), po niepowodzeniu leczenia antracykliną i ifosfamidem albo z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania tych leków.</p> <p>2) W leczeniu pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie jest przeciwwskazane zastosowanie schematu zawierającego związek platyny, w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD).</p>	<p>Zgodnie z ChPL Yondelis¹ lek jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów dorosłych z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem; u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia tymi lekami; w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD) jest wskazany w leczeniu pacjentów z wznową raka jajnika wrażliwego na związki platyny. <p>Wskazanie zapisane w załączniku do katalogu chemioterapii jest zgodne we wskazaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Yondelis (trabektedyna), jednakże warto zauważyć, iż obejmuje ono dodatkowo zapis odnośnie leczenia raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.</p> <p>Względem zapisów w programie lekowym – w ramach zapisów w chemioterapii – dodano wskazanie odnoszące się do leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.</p>
Kryteria kwalifikacji	<p>1) wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>2) w przypadku leczenia trabektedyną rozpoznanie histopatologiczne nieresekcyjnego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) jednego z niżej wymienionych mięsaków tkanek miękkich:</p> <p>a) tłuszczakomięsaka (liposarcoma), b) mięsaka gładkokomórkowego (leiomyosarcoma).</p> <p>3) w przypadku leczenia pazopanibem rozpoznanie histopatologiczne nieresekcyjnego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) mięsaka tkanek miękkich z wyjątkiem następujących typów:</p> <p>a) tłuszczakomięsaka (wszystkie podtypy),</p>	J.w.	<p>Leczenie będzie obejmowało miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego mięsaka tkanek miękkich oraz nawrotowego platynowrażliwego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD).</p> <p>Warto zauważyć, iż w PL B.8. brak jest kryteriów włączenia dla wskazania odnoszącego się do leczenia raka jajnika, jajowodu i raka otrzewnej.</p>

¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Yondelis (https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yondelis-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 8.08.2024]

	<p>b) mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy inne niż pleomorficzny lub pęcherzykowy,</p> <p>c) chrzęstniakomięsak,</p> <p>d) mięsak kościopochodny,</p> <p>e) mięsak Ewinga/PNET,</p> <p>f) GIST,</p> <p>g) włókniakomięsak guzowaty skóry,</p> <p>h) zapalny guz miofibroblastyczny (ang. inflammatory myofibroblastic sarcoma),</p> <p>i) międzybłoniak,</p> <p>j) mieszany guz mezodermalny trzonu macicy (ang. mixed mesodermal tumor of the uterus);</p> <p>4) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;</p> <p>5) stan sprawności 0-2 według kryteriów ECOG;</p> <p>6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnych Charakterystyk Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);</p> <p>7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie aktualne ChPL;</p> <p>8) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększenia dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>9) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z zapisami aktualnych ChPL;</p> <p>11) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		
<p>Kryteria wyłączenia</p>	<p>1) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST z wyjątkiem progresji dotyczącej wyłącznie OUN, kiedy dopuszcza się kontynuację leczenia pod warunkiem zastosowania radykalnego leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia stereotaktyczna);</p> <p>2) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności</p>	<p>Leczenie jest prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby nowotworowej lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.</p>	<p>Leczenie będzie stosowane do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych działań niepożądanych.</p> <p>Warto zauważyć, iż w PL B.8. brak jest kryteriów wyłączenia dla wskazania odnoszącego się leczenia raka jajnika, jajowodu i raka otrzewnej.</p>

	<p>pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>3) długotrwałe pogorszenie sprawności ogólnej do stopnia 3-4 według kryteriów ECOG;</p> <p>4) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>5) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</p>		
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka trabektedyny wynosi 1,5 mg/m² powierzchni ciała. Lek podawany jest w cyklach co 21 dni.</p>	Brak informacji.	<p>Zgodnie z ChPL Yondelis dawkowanie leku wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> W leczeniu mięsaka tkanek miękkich zalecana dawka wynosi 1,5 mg/m² pc. podawana w infuzji dożylniej trwającej 24 godziny, z trzytygodniową przerwą pomiędzy cyklami. W leczeniu raka jajnika Yondelis należy podawać w dawce 1,1 mg/m² pc. raz na trzy tygodnie w infuzji trwającej 3 godziny natychmiast po podaniu PLD w dawce 30 mg/m² pc. <p>Dawkowanie podane w PL jest zgodne z ChPL.</p>

W odniesieniu do zaproponowanego rozszerzenia wskazań refundowanych dla trabektedyny o leczenie pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których jest przeciwwskazane zastosowanie schematu zawierającego związek platyny, w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD), należy zauważyć, że zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ, PLD (Pegylowana Doksorubicyna Liposomalna), spośród rozpoznań zawartych w zaproponowanym załączniku do kat. chemioterapii dla trabektedyny, refundowana jest wyłącznie w rozpoznaniu wg. ICD-10 C56 (nowotwór złośliwy jajnika).

Poszerzenie zakresu wskazań dla pegylowanej doksorubicyny liposomalnej o ww. wymienione kody ICD-10 jest obecnie przedmiotem oceny w związku ze zleceniem MZ z dnia 28 lipca 2024 r., znak PLR2.4504.876.2024.ZL.

W udostępnionej korespondencji Konsultant Krajowy wskazał, że wytyczne postępowania traktują identycznie chore na raka jajnika oraz jajowodu i otrzewnej, tym samym uznał za zasadne medycznie rozszerzenie kodów ICD-10 z załączniku C.22. dla PLD o kody: C48 (nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) oraz C57 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych), które jak zaznaczył występują rzadko.

5. Analiza wpływu na budżet

5.1. Aktualne wydatki

W tabeli poniżej przedstawiono wydatki poniesione w latach 2014-2023 w programie lekowym B.8. w podziale na zakres oraz świadczenia.

Tabela 4. Wydatki w PL B.4 wg produktu jednostkowego (w latach 2014-2023)

Produkt jednostkowy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
03.0000.308.02										
5.08.07.0000001	377 730	489 411	540 288	651 028	510 025	508 136	528 578	513 485	790 927	1 071 703
5.08.07.0000003	40 392	61 992	45 270	55 205	38 938	66 194	107 078	230 155	227 165	276 023
5.08.07.0000004	20 054	40 370	43 846	53 382	68 480	69 222	59 596	82 044	99 627	110 374
5.08.08.0000013	56 386	92 446	89 065	110 881	74 572	83 047	123 928	110 227	150 516	233 846
5.08.08.0000068	26 722	50 551	45 979	76 054	100 637	108 129	75 911	132 960	159 307	189 066
03.0001.308.02										
5.08.09.0000058	42 845	388 013	337 437	588 575	693 187	562 849	257 731	323 728	248 486	7 192
5.08.09.0000064	8 299 917	9 419 358	11 216 658	10 440 953	7 259 428	7 641 565	10 200 881	12 045 889	11 487 985	12 056 800
5.08.09.0000075	2 421 547	3 079 125	3 857 463	4 954 109	5 181 571	4 963 347	4 492 652	5 959 441	5 506 793	5 277 125

5.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej

Cel

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających trabektedynę.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze porównywane

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której trabektedyna refundowana jest w ramach programu lekowego B.8. Scenariusz nowy zakłada refundację leku w ramach katalogu chemioterapii. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Testowano alternatywne założenia dotyczące szacunków populacji oraz danych wejściowych.

Model

Model wpływu na budżet przygotowano z wykorzystaniem R (wersja 4.4.1.).

5.3. Dane wejściowe

Populacja

W proponowanym załączniku do kat. chemioterapii wyróżniono dwie subpopulacje:

- A. W leczeniu pacjentów chorych na nieresekcyjnego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) mięsaka tkanek miękkich o typie histologicznym tłuszczakomięsaka (liposarcoma) lub mięsaka

gładkokomórkowego (leiomyosarcoma), po niepowodzeniu leczenia antracykliną i ifosfamidem albo z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania tych leków.

- B. W leczeniu pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie jest przeciwwskazane zastosowanie schematu zawierającego związek platyny, w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD).

Populacja A jest aktualnie objęta refundacją w PL B.8.

Wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych trabektedyną w ramach programu lekowego B.8. (tj. u których sprawozdano świadczenie 5.08.09.0000049) w latach 2014-2023. Wykorzystano zgeneralizowany model liniowy o rozkładzie zmiennej objaśnianej Poissona i logarytmicznej funkcji wiążącej.

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych trabektedyną w PL B.8. oraz prognoza na lata 2024 i 2025

2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
81	94	115	128	114	124	129	144	146	159	169 (148 - 193)	180 (154 - 209)

Wielkość populacji B oszacowano na podstawie liczby pacjentów leczonych technologią alternatywną tj. bewacyzumabem w drugiej linii po wcześniejszej terapii z wykorzystaniem związków platyny.

Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych bewacyzumabem oraz prognoza na lata 2024 i 2025

2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
117	253	343	365	351	320	332	320	555	907	531 (279 - 783)	566 (276 - 856)

Udziały technologii

Tabela 7. Liczba pacjentów w scenariuszu istniejącym i nowym

Scenariusz	2024	2025
Istniejący	0	0
Nowy	0,33 (0,17-0,67)	0,33 (0,17-0,67)

Czas do zakończenia leczenia

Celem określenia czasu trwania terapii trabektedyną przeprowadzono analizę przeżycia dla czasu do zakończenia leczenia (TTD) na podstawie danych pacjentów leczonych trabektedyną w ramach programu lekowego B.8. Cenzorowano obserwacje, dla których dostępny był tylko jeden punkt (tj. podano tylko jedną dawkę leku) oraz zakończone w punkcie odcięcia danych (tj. 2023-12-31).

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leku,
- koszty podania,
- koszty diagnostyki i monitorowania.

Koszty leku

Koszt trabektedyny przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w ramach programu lekowego B.8. w 2023 roku. Wielkość dawki przyjęto jako medianę rocznej ilości miligramów sprawozdanych w ramach programu lekowego B.8. w latach 2014-2023.

W populacji A lek ma być stosowany w monoterapii.

W populacji B lek ma być stosowany w skojarzeniu z doksorubicyną w postaci liposomalnej. Koszt pegylowanej liposomalnej doksorubicyny przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w 2023 roku. Wielkość dawki przyjęto jako medianę rocznej ilości miligramów u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C56-C57 w latach 2014-2023.

Koszt bewacyzumabu oraz paklitakselu przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną 2023 roku. Dla obu substancji wielkość dawki przyjęto jako medianę rocznej ilości miligramów sprawozdanych u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C56-C57 w latach 2014-2023.

Tabela 8. Ceny leków uwzględnione w analizie

Substancja	Dawka	Cena
Trabektedyna	8,5	████████
Pegylowana Doksorubicyna Liposomalna	4,4	████████
Paklitaksel	1136,0	0,340

Koszty podania

W populacji A Koszty podania w scenariuszu istniejącym przyjęto jako koszty wykonania świadczeń:

- 5.08.07.0000004 – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000003 – hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000001 – hospitalizacja związana z wykonaniem programu

ważone odsetkiem ich realizacji w programie lekowym B.4 w latach 2014-2023. W scenariuszu nowym koszty podania leku przyjęto jako:

- 5.08.05.0000173 – hospitalizacja jednego dnia związana z podanie leku z części A katalogu leków
- 5.08.05.0000175 – podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii
- 5.08.05.0000171 – hospitalizacja onkologiczna u dorosłych

ważone odsetkiem realizacji ich odpowiedników w programie lekowym B.4 w latach 2014-2023.

W populacji B koszty podania dla bewacyzumabu przyjęto jako koszt wykonania świadczeń:

- 5.08.05.0000173 – hospitalizacja jednego dnia związana z podanie leku z części A katalogu leków
- 5.08.05.0000175 – podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii
- 5.08.05.0000171 – hospitalizacja onkologiczna u dorosłych

ważone odsetkiem ich realizacji u pacjentów stosujących bewacyzumab z rozpoznaniem ICD-10 C56-C57 w latach 2014-2023.

Tabela 9. Koszty podania uwzględnione w analizie

Parametr	Mediana
Populacja A	
5.08.07.0000004	0,02
5.08.07.0000003	0,30
5.08.07.0000001	15,90
Populacja B	
5.08.07.0000004	0,05
5.08.07.0000003	0,11
5.08.07.0000001	2,94

Tabela 10. Koszty podania uwzględnione w analizie

Scenariusz	Świadczenie	Koszt
Istniejący	5.08.07.0000004	108,16
	5.08.07.0000003	486,72
	5.08.07.0000001	486,72
Nowy	5.08.05.0000175	390,00
	5.08.05.0000171	557,00
	5.08.05.0000173	181,00

Koszty diagnostyki i monitorowania

W scenariuszu istniejącym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.08.0000016 ważony medianą odsetka realizacji w programie lekowym B.4 w latach 2014-2023. W scenariuszu nowym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 raz na dwa miesiące.

Tabela 11 Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość
5.08.08.0000013	0,25 n/rok
5.08.05.0000008	1,51 n/rok

Tabela 12. Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie

Scenariusze	Świadczenie	Koszt
Istniejący	5.08.08.0000013	3 665,60
Nowy	5.08.05.0000008	270,40

5.4. Wyniki**5.4.1. Analiza podstawowa****Wielkość populacji docelowej**

Populacja	2024	2025
A	169 (148 - 193)	180 (154 - 209)
B	531 (279 - 783)	566 (276 - 856)

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej – populacja A

Kategoria	2024	2025
Nowy		
Koszty leczenia	█	█
Koszty podania	1 522 003	1 616 901
Koszty diagnostyki	69 251	73 569
Koszty całkowite	█	█
Istniejący		
Koszty leczenia	█	█
Koszty podania	1 337 228	1 420 605
Koszty diagnostyki	156 463	166 219
Koszty całkowite	█	█
Inkrementalne		
Koszty leczenia	█	█
Koszty podania	184 775	196 295
Koszty diagnostyki	-87 212	-92 650
Koszty całkowite	█	█

Tabela 14. Wyniki analizy podstawowej - populacja B

Kategoria	2024	2025
Nowy		
Koszty leczenia	█	█
Koszty podania	896 152	5 085 174
Koszty diagnostyki	217 152	231 375
Koszty całkowite	█	█

Kategoria	2024	2025
Istniejący		
Koszty leczenia	■	■
Koszty podania	896 152	5 085 174
Koszty diagnostyki	36 192	38 562
Koszty całkowite	■	■
Inkrementalne		
Koszty leczenia	■	■
Koszty podania	0	0
Koszty diagnostyki	180 960	192 812
Koszty całkowite	■	■

5.4.2. Analiza wrażliwości

Tabela 15. Zestawienie parametrów scenariuszowej analizy wrażliwości

Wariant	Parametr	Wariant podstawowy	Wariant wrażliwości
MAX	Wielkość populacji w 2024-2025	Wartość predykcji dla populacji na lata 2024-2025	Dolny zakres przedziału ufności dla predykcji
MIN	Wielkość populacji w 2024-2025	Wartość predykcji dla populacji na lata 2024-2025	Górny zakres przedziału ufności dla predykcji
SA1	Wzrost populacji związany z proponowanymi zmianami	Brak wzrostu wielkości populacji	Wzrost wielkości populacji o 10%
SA2	Monitorowanie leczenia w scenariuszu istniejącym	Koszt świadczenia 5.08.08.0000009 ważony średnim rocznym odsetkiem realizacji świadczenia	Koszt świadczenia 5.08.08.0000009
SA3	Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na miesiąc
SA4	Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na trzy miesiące
SA5	Udziały w rynku	Wartość średnia	Wartość minimalna
SA6	Udziały w rynku	Wartość średnia	Wartość maksymalna

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

Tabela 16. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości - populacja A

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty podania	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
MAX						
Nowy	2024	194	■	1 738 131	79 085	■
Nowy	2025	210	■	1 884 701	85 754	■
Istniejący	2024	194	■	1 527 118	178 682	■
Istniejący	2025	210	■	1 655 894	193 749	■
Inkrementalne	2024	0	■	211 013	-99 597	■
Inkrementalne	2025	0	■	228 807	-107 996	■
MIN						
Nowy	2024	148	■	1 332 749	60 640	■
Nowy	2025	155	■	1 387 152	63 115	■
Istniejący	2024	148	■	1 170 950	137 008	■
Istniejący	2025	155	■	1 218 749	142 601	■
Inkrementalne	2024	0	■	161 799	-76 368	■

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty podania	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
Inkrementalne	2025	0	█	168 403	-79 485	█
SA1						
Nowy	2024	186	█	1 674 203	76 176	█
Nowy	2025	198	█	1 778 591	80 926	█
Istniejący	2024	170	█	1 337 228	156 463	█
Istniejący	2025	180	█	1 420 605	166 219	█
Inkrementalne	2024	17	█	336 975	-80 287	█
Inkrementalne	2025	18	█	357 985	-85 293	█
SA2						
Nowy	2024	170	█	1 522 003	69 251	█
Nowy	2025	180	█	1 616 901	73 569	█
Istniejący	2024	170	█	1 337 228	621 441	█
Istniejący	2025	180	█	1 420 605	660 189	█
Inkrementalne	2024	0	█	184 775	-552 191	█
Inkrementalne	2025	0	█	196 295	-586 620	█
SA3						
Nowy	2024	170	█	1 522 003	46 167	█
Nowy	2025	180	█	1 616 901	49 046	█
Istniejący	2024	170	█	1 337 228	156 463	█
Istniejący	2025	180	█	1 420 605	166 219	█
Inkrementalne	2024	0	█	184 775	-110 296	█
Inkrementalne	2025	0	█	196 295	-117 173	█
SA4						
Nowy	2024	170	█	1 522 003	138 502	█
Nowy	2025	180	█	1 616 901	147 138	█
Istniejący	2024	170	█	1 337 228	156 463	█
Istniejący	2025	180	█	1 420 605	166 219	█
Inkrementalne	2024	0	█	184 775	-17 962	█
Inkrementalne	2025	0	█	196 295	-19 081	█
SA5						
Nowy	2024	170	█	1 522 003	69 251	█
Nowy	2025	180	█	1 616 901	73 569	█
Istniejący	2024	170	█	1 337 228	156 463	█
Istniejący	2025	180	█	1 420 605	166 219	█
Inkrementalne	2024	0	█	184 775	-87 212	█
Inkrementalne	2025	0	█	196 295	-92 650	█
SA6						
Nowy	2024	170	█	1 522 003	69 251	█
Nowy	2025	180	█	1 616 901	73 569	█
Istniejący	2024	170	█	1 337 228	156 463	█
Istniejący	2025	180	█	1 420 605	166 219	█
Inkrementalne	2024	0	█	184 775	-87 212	█
Inkrementalne	2025	0	█	196 295	-92 650	█

Tabela 17. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości - Populacja B

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty podania	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
MAX						
Nowy	2024	784	█	1 321 158	320 137	█

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty podania	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
Nowy	2025	856	████████	7 686 970	349 756	████████
Istniejący	2024	784	████████	1 321 158	53 356	████████
Istniejący	2025	856	████████	7 686 970	58 293	████████
Inkrementalne	2024	0	████████	0	266 781	████████
Inkrementalne	2025	0	████████	0	291 464	████████
MIN						
Nowy	2024	279	████████	471 146	114 166	████████
Nowy	2025	277	████████	2 483 378	112 993	████████
Istniejący	2024	279	████████	471 146	19 028	████████
Istniejący	2025	277	████████	2 483 378	18 832	████████
Inkrementalne	2024	0	████████	0	95 138	████████
Inkrementalne	2025	0	████████	0	94 161	████████
SA1						
Nowy	2024	585	████████	985 767	238 867	████████
Nowy	2025	623	████████	5 593 692	254 512	████████
Istniejący	2024	532	████████	896 152	36 192	████████
Istniejący	2025	566	████████	5 085 174	38 562	████████
Inkrementalne	2024	53	████████	89 615	202 675	████████
Inkrementalne	2025	57	████████	508 517	215 950	████████
SA2						
Nowy	2024	532	████████	896 152	217 152	████████
Nowy	2025	566	████████	5 085 174	231 375	████████
Istniejący	2024	532	████████	896 152	143 747	████████
Istniejący	2025	566	████████	5 085 174	153 162	████████
Inkrementalne	2024	0	████████	0	73 405	████████
Inkrementalne	2025	0	████████	0	78 212	████████
SA3						
Nowy	2024	532	████████	896 152	144 768	████████
Nowy	2025	566	████████	5 085 174	154 250	████████
Istniejący	2024	532	████████	896 152	36 192	████████
Istniejący	2025	566	████████	5 085 174	38 562	████████
Inkrementalne	2024	0	████████	0	108 576	████████
Inkrementalne	2025	0	████████	0	115 687	████████
SA4						
Nowy	2024	532	████████	896 152	434 304	████████
Nowy	2025	566	████████	5 085 174	462 750	████████
Istniejący	2024	532	████████	896 152	36 192	████████
Istniejący	2025	566	████████	5 085 174	38 562	████████
Inkrementalne	2024	0	████████	0	398 112	████████
Inkrementalne	2025	0	████████	0	424 187	████████
SA5						
Nowy	2024	532	████████	896 152	217 152	████████
Nowy	2025	566	████████	5 085 174	231 375	████████
Istniejący	2024	532	████████	896 152	36 192	████████
Istniejący	2025	566	████████	5 085 174	38 562	████████
Inkrementalne	2024	0	████████	0	180 960	████████
Inkrementalne	2025	0	████████	0	192 812	████████
SA6						

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty podania	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
Nowy	2024	532	████████	896 152	217 152	████████
Nowy	2025	566	████████	5 085 174	231 375	████████
Istniejący	2024	532	████████	896 152	36 192	████████
Istniejący	2025	566	████████	5 085 174	38 562	████████
Inkrementalne	2024	0	████████	0	180 960	████████
Inkrementalne	2025	0	████████	0	192 812	████████

5.4.3. Ograniczenia

Ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- Przejęcie populacji bewacyzumabu przez trabektedynę w scenariuszu nowym zostało arbitralnie przyjęte przez analityków. Alternatywne wartości testowano w ramach analizy wrażliwości.
- Prognozy populacji na lata 2014-2023 dokonano na podstawie danych z krótkiego okresu tj. 2014-2023.
- Nie modelowano dawkowania oraz liczby wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji. Zużycie zasobów oraz liczby wizyt przyjęto jako mediany realizacji świadczeń w programie B.4 w latach 2014-2023. Alternatywne wielkości nie były testowane w ramach analizy wrażliwości.

6. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.794.2024.ZL z dnia 24.07.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 26.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w sprawie przeniesienia substancji czynnej trabektedyny z programu lekowego B.8. „Leczenie chorych na mięsaki tkanek miękkich (ICD-10: C48,C49)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Wytyczne praktyki klinicznej

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.08.2024 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2022, NCCN 2024 oraz ESMO 2021 dotyczące leczenia nieresekcyjnego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) mięsaka tkanek miękkich o typie histologicznym tłuszczakomięsaka (liposarcoma) lub mięsaka gładkokomórkowego (leiomyosarcoma) oraz 2 dokumenty dotyczące leczenia raka jajnika – ESMO 2024 oraz NCCN 2024. Wytyczne dotyczące leczenia mięsaków tkanek miękkich (PTOK 2022, NCCN 2024, ESMO 2021) wskazują na zastosowanie trabektedyny w leczeniu liposarcoma oraz leiomyosarcoma. W ramach wszystkich odnalezionych dokumentów zalecenie dotyczy opcji leczenia w kolejnych liniach. Ponadto wytyczne NCCN 2024 wskazują również na możliwość zastosowania trabektedyny w ramach terapii I rzutu w zaawansowanym/przerzutowym leiomyosarcoma. W wytycznych NCCN 2024 dotyczących raka jajnika nie odnaleziono informacji na temat stosowania trabektedyny w tym wskazaniu. Wytyczne ESMO 2024 wskazują na możliwość zastosowania połączenia trabektedyny i PLD u pacjentów nietolerujących platyny, u których wystąpił nawrót choroby po 6 miesiącach od podania ostatniej dawki platyny.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla każdej z populacji wskazanych w proponowanym załączniku do katalogu chemioterapii:

- A. W leczeniu pacjentów chorych na nieresekcyjnego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) mięsaka tkanek miękkich o typie histologicznym tłuszczakomięsaka (liposarcoma) lub mięsaka gładkokomórkowego (leiomyosarcoma), po niepowodzeniu leczenia antracykliną i ifosfamidem albo z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania tych leków.
- B. W leczeniu pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie jest przeciwwskazane zastosowanie schematu zawierającego związek platyny, w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2024-2025.

Populacja A

Zgodnie z przeprowadzonymi prognozami wielkość populacji wyniesie 169 (95% CI: 148 do 193) pacjentów w pierwszym oraz 180 (95% CI: 154 do 209) pacjentów w drugim roku.

W wariantcie podstawowym analizy prognozowane obciążenie płatnika publicznego wyniesie ██████████ złotych w pierwszym roku oraz ██████████ zł w drugim roku. Wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika, o ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku. Wzrost wydatków inkrementalnych wynika przede wszystkim z wyższego kosztu podania w scenariuszu nowym.

Zmianę wnioskowania zaobserwowano w jednym ze scenariuszy – testującym alternatywne założenia dot. monitorowania terapii w scenariuszu istniejącym. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące wielkości populacji docelowej.

Populacja B

Zgodnie z przeprowadzonymi prognozami wielkość populacji wyniesie 531 (95% CI: 279 do 783) pacjentów w pierwszym oraz 566 (95% CI: 276 do 856) pacjentów w drugim roku. W wariantcie podstawowym liczba pacjentów leczonych trabektedyną w skojarzeniu z PLD wyniesie 177 w pierwszym i 189 w drugim roku.

W wariantcie podstawowym analizy prognozowane obciążenie płatnika publicznego wyniesie ██████████ złotych w pierwszym roku oraz ██████████ zł w drugim roku. Wyniki wskazują na wzrost wydatków

płatnika, o [REDAKTOWANE], odpowiednio w 1. i 2. roku. Wzrost wydatków inkrementalnych wynika z wyższego kosztu leczenia w scenariuszu .

W żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wnioskowania.

7. Źródła

Publikacje	
Monk 2020	Monk, B. J., Herzog, T. J., Wang, G., Triantos, S., Maul, S., Knoblauch, R., McGowan, T., Shalaby, W. S. W., & Coleman, R. L. (2020). A phase 3 randomized, open-label, multicenter trial for safety and efficacy of combined trabectedin and pegylated liposomal doxorubicin therapy for recurrent ovarian cancer. <i>Gynecologic oncology</i> , 156(3), 535–544. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.043
ESMO 2021	Casali, P. G., Abecassis, N., Aro, H. T., Bauer, S., Biagini, R., Bielack, S., Bonvalot, S., Boukovinas, I., Bovee, J. V. M. G., Brodowicz, T., Broto, J. M., Buonadonna, A., De Álava, E., Dei Tos, A. P., Del Muro, X. G., Dileo, P., Eriksson, M., Fedenko, A., Ferraresi, V., Ferrari, A., ... ESMO Guidelines Committee and EURACAN (2018). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i> , 29(Suppl 4), iv51–iv67. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy096
ESMO 2024	Ledermann, J. A., Matias-Guiu, X., Amant, F., Concin, N., Davidson, B., Fotopoulou, C., González-Martin, A., Gourley, C., Leary, A., Lorusso, D., Banerjee, S., Chiva, L., Cibula, D., Colombo, N., Croce, S., Eriksson, A. G., Falandry, C., Fischerova, D., Harter, P., Joly, F., ... Fagotti, A. (2024). ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i> , 35(3), 248–266. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.015
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines -®), Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2024 — July 31, 2024. https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines [dostęp 21.08.2024]
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®), Ovarian Cancer, Continue Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 3.2024 — July 15, 2024. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453 [dostęp 21.08.2024]
PTOK 2022	Rutkowski, P., Kosela-Paterczyk, H., Kozak, K., Ługowska, I., Fijuth, J., Jeziorski, A., ... & Zdzienicki, M. (2022). Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na mięsaki tkanek miękkich u dorosłych—zalecenia ekspertów. <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> .
NFZ 76/2024/DGL	Zarządzenie nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Z dnia 2 sierpnia 2024 r. Zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju Leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
NFZ 10/2024/DGL	Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

8. Załączniki

8.1. Załącznik 1

Tabela 18. Technologie medyczne zawierające substancję czynną trabektydynę refundowane¹ w ramach programu lekowego B.8.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
1088.0, Trabectedin					
Yondelis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 0,25 mg	1 fiol.	05909990635177	1773,15	1879,55	1812,31
Yondelis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	05909990635184	6838,88	7249,22	7249,22

CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp 16.08.2024]