



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Leczenie zaawansowanego mięsaka
tkanek miękkich
przy wykorzystaniu produktu leczniczego
trabektedyna (Yondelis®)
w ramach terapeutycznego programu
zdrowotnego NFZ –
chemioterapii niestandardowej
(Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej)**

Raport Nr: AOTM-OT-387

Warszawa, marzec 2011

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej wzięli udział:

- Agencja Oceny Technologii Medycznych [redacted] – Wydział Oceny Technologii Medycznych,

Osoby uczestniczące w pracach nad analizą weryfikacyjną nie zadeklarowały żadnych konfliktów interesów.

Zwrócono się o zajęcie stanowiska w przedmiotowej kwestii do następujących ekspertów:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W analizie weryfikacyjnej wykorzystano stanowisko uzyskane od:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wnioskodawca przedstawił następujące analizy:

1. Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie preparatu Yondelis® (trabectedyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami. Centrum HTA: Mgr Natalia Skałka, Mgr Robert Oleszko, Dr n. med. Paweł Kawalec, Kraków, listopad 2010
2. Przegląd systematyczny badań klinicznych. Analiza kliniczna stosowania preparatu Yondelis® (trabectedyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się, lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami. Centrum HTA: Mgr Natalia Skałka, Mgr Andrzej Banek, Mgr Katarzyna Ciurkot, Dr n. med. Paweł Kawalec, Kraków, listopad 2010

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

Zastosowane skróty

MTM – Mięśaki tkanek miękkich

GIST – (ang. gastrointestinal stromal tumors) Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

WHO - (ang. World Health Organization) Światowa Organizacja Zdrowia, WHO

BSA – (ang. body surface area) Powierzchnia ciała

LPS (liposarcoma) – podtyp mięsaków: tłuszczakomięśaki.

LMS (leiomyosarcoma) – podtyp mięsaków: gładkokomórkowe.

SaSy (sarcoma synoviale) – podtyp mięsaków: maziówkowe.

PUO – Polska Unia Onkologii

ESMO – (ang. European Society for Medical Oncology)

SMC – (ang. Scottish Medicines Consortium)

NICE – (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence)

RECIST – (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych

QALY - (ang. quality-adjusted life year) - ilość lat życia skorygowanych o jakość

PLN – Polski Złoty

MZ – Ministerstwo zdrowia

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| 1. Podstawowe informacje o wniosku | 6 |
| 2. Problem decyzyjny | 7 |
| 2.1. Problem zdrowotny | 7 |
| 2.1.1. Opis Choroby..... | 7 |
| 2.1.2. Epidemiologia | 9 |
| 2.2. Interwencja wnioskowana..... | 9 |
| 2.2.1. Zagadnienia rejestracyjne | 10 |
| 2.2.2. Wskazania zarejestrowane | 10 |
| 2.2.3. Wskazania, których dotyczy wnioski..... | 10 |
| 2.2.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie..... | 10 |
| 2.2.5. Liczebność populacji wnioskowanej..... | 11 |
| 2.2.6. Opis programu terapeutycznego | 11 |
| 2.3. Komparatory | 12 |
| 2.3.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach | 13 |
| 2.3.2. Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję | 13 |
| 2.3.3. Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce | 13 |
| 2.3.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce | 14 |
| 2.3.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce | 14 |
| 2.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną | 14 |
| 3. Rekomendacje technologii wnioskowanej..... | 15 |
| 3.1. Rekomendacje kliniczne | 15 |
| 3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych | 17 |
| 4. Finansowanie ze środków publicznych | 19 |
| 4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 19 |
| 5. Wnioski z dowodów naukowych | 20 |
| 5.1. Efektywność kliniczna..... | 20 |
| 5.1.1. Kompletność dowodów naukowych | 20 |
| 5.1.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM | 20 |
| 5.1.3. Wyniki | 21 |
| 5.2. Analiza ekonomiczna..... | 38 |
| 5.2.1. Kompletność dowodów naukowych | 38 |
| 5.2.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej | 38 |
| 5.2.3. Metodologia analizy przedstawionej przez wnioskodawcę | 38 |
| 5.2.3.1. Scenariusz podstawowy – wyniki. | 40 |
| 5.2.3.2. Analizy wrażliwości -wyniki | 41 |

| | |
|---|-----------|
| 5.2.3.3. Informacje z innych źródeł | 42 |
| 5.3. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej..... | 43 |
| 5.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej | 43 |
| 5.3.2. Metodologia analizy przedstawionej przez wnioskodawcę | 43 |
| 5.3.3. Wyniki | 46 |
| 5.3.3.1. Informacje z raportu | 46 |
| 5.3.3.2. Informacje na podstawie danych NFZ | 49 |
| 5.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne | 50 |
| 6. Podsumowanie | 51 |
| 6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę | 51 |
| 6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich..... | 51 |
| 6.3. Stanowiska własne ekspertów:..... | 52 |
| 6.4. Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej | 54 |
| 7. Załączniki | 59 |
| 8. Piśmiennictwo..... | 61 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia wniosku do AOTM (RR-MM-DD): 2010-04-19 MZ-PL-460-8365-246/GB/10;

Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.

Typ wniosku:

Usunięcie przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, – na podstawie art. 31e ust 1, art. 31f ust.5 oraz art. 31 h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Wnioskowana technologia medyczna:

Trabectedyna (Yondelis®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabectedyna (Yondelis®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ – chemioterapii niestandardowej

Wnioskodawca (pierwotny):

Medical Business and Science
ul. Chełmska 30/34
00-725 Warszawa

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madryt)
Hiszpania

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

W opinii eksperta i producenta - brak technologii lekových o udowodnionej skuteczności w danym wskazaniu

Źródło: AW-1

2. Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił pismem z dnia 19.04.2010, znak MZ-PLE-460-8365-246/GB/10, przygotowanie rekomendacji dla świadczenia opieki zdrowotnej - *leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabektedyna (Yondelis®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ – chemioterapii niestandardowej* - w sprawie jego usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania – na podstawie art. 31e ust 1, art. 31f ust.5 oraz art. 31 h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Pełnomocnik podmiotu odpowiedzialnego zwrócił się do AOTM z prośbą o przedłużenie terminu złożenia analiz HTA (pismo z dnia 13 września 2010). AOTM zwróciło się z prośbą do MZ o przesunięcie wyznaczonego pierwotnie procesu oceny (dotrzymanie pierwotnego procesu oceny było niemożliwe z powodu braku analiz HTA wnioskodawcy) (pismo znak AOTM/342/OT/073/307/10AB z dnia 01 października 2010). MZ wyraziło zgodę na przesunięcie terminu oceny (pismo znak MZ-PLE-460-8365-327/GB/10 z dnia 6 października 2010).

Źródło: Załącznik AW-1; AW-23

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Opis Choroby

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) mogą powstawać w każdej tkance pochodzenia mezenchymalnego, głównie jednak pochodzą z mezodermy i ektodermy. Najczęściej spotyka się je na kończynach (50%), na tułowie, w przestrzeni wewnątrz- i zaotrzewnowej (40%) oraz na głowie i szyi (10%). Rzadko powstają w przewodzie pokarmowym lub podścielisku przewodu pokarmowego.

Chociaż MTM powstają sporadycznie, to takie czynniki ryzyka, jak: przewlekły obrzęk chłonny (zespół Travesa–Stuarta), stany przebiegające z immunosupresją, przewlekłe stany zapalne, niekorzystne czynniki zewnętrzne i środowiskowe (przebyte napromienianie, leczenie preparatami alkilującymi, ekspozycja na herbicydy, pestycydy, chlorofenole, polichlorek winylu i związki arsenu), zwiększają ryzyko wystąpienia MTM. Chorobami o podłożu genetycznym, predysponującymi do zwiększonej zapadalności na mięsak, są: choroba von Recklinghausena (neurofibromatoza), zespół Gardnera, zespół Wernera, stwardnienie guzkowate, zespół znamion podstawnokomórkowych (zespół Gorlina) i zespół Li–Fraumeni (mutacja genu *p53*).

Mięsaki to niejednolita grupa nowotworów. Klasyfikacji histologicznej MTM dokonuje się na podstawie pochodzenia komórkowego, jednak typu komórki nie uwzględnia się w ocenie stopnia złośliwości. Dodatkowe badania, takie jak mikroskopia elektronowa, histochemia, cytometria przepływowa, cytogenetyka, hodowle komórkowe, mogą umożliwić identyfikację poszczególnych podtypów histologicznych. Stopień zaawansowania histologicznego odzwierciedla potencjał tych guzów do przerzutowania trafniej niż klasyfikacja komórkowa. Obecnie najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym (40%) jest *histiocytoma malignum fibrosum*, a następnie *liposarcoma* (25%), jednak częstość występowania danego typu zależy od lokalizacji guza. Patolodzy określają stopień zróżnicowania histologicznego na podstawie liczby mitoz w polu widzenia HPF (*high-power field*), obecności martwicy, morfologii komórki jądra, liczby komórek.

Do mięsaków tkanek miękkich zaliczają się następujące guzy:

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

- mięsak pęcherzykowy (*alveolar soft-part sarcoma*);
- mięsak naczyń krwionośnych (*angiosarcoma*);
- włókniakomięsak skóry guzowaty (*dermatofibrosarcoma protuberans*);
- mięsak nabłonkowy (*sarcoma epithelioides*);
- chrząstniakomięsak pozaszkieletowy (*chondrosarcoma pars mollium*);
- mięsak kościopochodny pozaszkieletowy (*osteosarcoma pars mollium*);
- włókniakomięsak (*fibrosarcoma*);
- guzy podścieliska przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumor*);
- mięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*);
- tłuszczakomięsak (*liposarcoma*);
- włókniakomięsak złośliwy (*histiocytoma malignum fibrosum*);
- mięsak naczyń krwionośnych z pericytów (*hemangiopericytoma malignum*);

Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych

- złośliwy mięsak mezenchymalny (*mesenchymoma malignum*);
- nerwiakomięsak (*schwannoma malignum*);
- złośliwy nerwiak osłonowy (*neurilemmoma malignum*);
- obwodowe guzy neuroektodermalne (PNET, *peripheral neuroectodermal tumor*);
- mięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma*);
- mięsak maziówkowy (*synovioma*);
- mięsak bliżej nieokreślony (NOS, *not otherwise specified*).

Nowotwory typu GIST mają pochodzenie mezenchymalne, ale różnią się immunohistochemicznie od podobnych nowotworów, często klasyfikowanych wraz z nimi, takich jak *leiomyosarcoma*, *schwannoma* i *fibrosarcoma*.

Chorzy na MTM zgłaszają się do lekarza najczęściej z niebolesnym, kilkucentymetrowym guzem położonym podpowięziowo w obrębie mięśni, rosnącym wolno od kilku tygodni lub nawet miesięcy i dającym niewielkie zniekształcenie zarysu kończyny. Chorzy o lokalizacjach mięsaków innych niż kończynowa zgłaszają się ze zmianami średnio mniejszymi (głowa lub szyja) lub większymi (jama brzuszna). Uraz nie jest czynnikiem etiologicznym, ale powoduje zwrócenie uwagi chorego na istniejący już wcześniej guz. Inne objawy kliniczne, takie jak ból, ograniczenie ruchomości stawu, obrzęk czy zaburzenia neurologiczne lub naczyniowe pojawiają się rzadko i są związane z konkretną lokalizacją mięsaka lub jego genezą histologiczną. Objawy ogólne są jeszcze rzadsze i mają charakter zespołów paraneoplastycznych (stany podgorączkowe, anemia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) lub wiążą się z martwicą występującą w większych guzach (np. zaotrzewnowych).

Rokowanie dla chorych z MTM zależy od wielu czynników, między innymi od wieku pacjenta, ale przede wszystkim od zaawansowania nowotworu; średnie poresekcyjne przeżycia 5-letnie znacznie się wahają w zależności od czynników ryzyka (30–80%). Wiek chorego powyżej 60. roku życia, guz o średnicy powyżej 5 cm, a także niski stopień zróżnicowania histologicznego (G3, G4) to typowe czynniki, które wiążą się z gorszym rokowaniem. Guzy o wysokim stopniu zróżnicowania histologicznego (czyli o małej złośliwości typu G1) można wyleczyć, stosując samodzielne leczenie operacyjne; z kolei mięsaki o niższym stopniu

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

zróżnicowania histologicznego (określonym na podstawie oceny indeksu mitotycznego, obecności wylewów krwawych i martwicy) częściej dają nawroty miejscowe oraz przerzuty odległe.

Źródło: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych* — 2009 r.
<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=19&indeks_art=137>
<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=19&indeks_art=138>

2.1.2. Epidemiologia

Średnia zachorowalność na mięsaki tkanek miękkich (MTM) w Unii Europejskiej mieści się w granicach 1,0–3,0/100 000/rok, a śmiertelność wynosi 0,6–0,8/100 000/rok. Mięsaki tkanek miękkich są rozpoznawane w każdym przedziale wiekowym, częściej u osób w starszym wieku, ze szczytem zapadalności około 50. roku życia. W Polsce MTM stanowią 1% wszystkich złośliwych nowotworów u dorosłych i 10% u dzieci. Rocznie notuje się około 800–1000 nowych zachorowań.

Źródło: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=19&indeks_art=137>;

2.2. Interwencja wnioskowana

trabektedyna (Yondelis®)

Kod ATC: L01CX01 (leki przeciwnowotworowe)

Trabektedyna wiąże się z dużym rowkiem DNA zginając helisę do głównego rowka. Takie wiązanie z DNA uwalnia kaskadę zdarzeń wpływających na szereg czynników transkrypcyjnych, białka wiążące DNA i ścieżki naprawy DNA powodując zaburzenia cyklu komórkowego. Wykazano antyproliferacyjne działanie trabektedyny *in vitro* i *in vivo* wobec szeregu ludzkich linii komórek raka i guzów doświadczalnych, w tym złośliwych takich jak mięsaki, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika i czerniak złośliwy.

W leczeniu mięsaka tkanek miękkich zalecana dawka wynosi 1,5 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny, z trzytygodniową przerwą pomiędzy cyklami.

Zdecydowanie zaleca się podawanie leku przez cewnik założony do żyły centralnej (patrz punkt 6.6).

Wszystkim pacjentom należy podać kortykosteroidy w celu

profilaktyki przeciwwymiotnej, ale również w związku z ochronnym działaniem tego leku na wątrobę.

W razie potrzeby można podać dodatkowe leki przeciwwymiotne.

Leczenie lekiem Yondelis można stosować w przypadku spełniania przez pacjenta poniższych wymaganych kryteriów:

Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$

Liczba płytek $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$

Bilirubina \leq górna granica normy (GGN)

Fosfataza zasadowa $\leq 2,5 \times$ GGN (należy brać pod uwagę izoenzymy wątrobowe 5-nukleotyduazy lub

GGT, jeśli podwyższenie może być pochodzenia kostnego).

Albumina ≥ 25 g/l.

Aminotransferaza alaninowa (AlAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $\leq 2,5 \times$ GGN

Klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min (monoterapia), stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ mg/dl ($\leq 132,6$ $\mu\text{mol/l}$) lub klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min (terapia skojarzona)

Kinaza kreatynowa (CK) $\leq 2,5 \times$ GGN.

Stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl

Takie same jak powyższe kryteria muszą być spełnione przed ponownym podaniem leku. W przeciwnym razie należy opóźnić podanie leku maksymalnie do 3 tygodni aż do spełnienia tych kryteriów przez pacjenta. Raz w tygodniu podczas pierwszych dwóch cykli leczenia i przynajmniej raz pomiędzy podaniem leku w kolejnych cyklach należy prowadzić dodatkową obserwację parametrów hematologicznych, bilirubiny, fosfatazy zasadowej, aminotransferaz i CK.

Taką samą dawkę należy podawać we wszystkich cyklach pod warunkiem, że nie występują objawy.

Źródło:AW-2

2.2.1. Zagadnienia rejestracyjne

Yondelis jest zarejestrowany w procedurze centralnej, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu – 17 września 2007 r.:

- 0,25 mg (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)
 - Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu EU/1/07/417/001
- 1,00 mg (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)
 - Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu EU/1/07/417/002

W dniu 30 maja 2001 r. Komisja Europejska uznała preparat Yondelis (trabektedyna), uprzednio znany pod nazwą ekteinascydyna 743 (ET-743), za lek sierocy (EU/3/01/039) w leczeniu mięsaka tkanek miękkich. Następnie Komisja Europejska uznała trabektedynę za lek sierocy (EU/3/03/171) w leczeniu raka jajnika.

Źródło:AW-2

2.2.2. Wskazania zarejestrowane

Lek Yondelis jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia tymi lekami. Dane dotyczące skuteczności opierają się głównie na wynikach uzyskanych u pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi.

Lek Yondelis w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD) jest wskazany w leczeniu pacjentów z wznową raka jajnika wrażliwego na związek platyny.

Źródło:AW-2

2.2.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Zgodnie ze zleceniem MZ wniosek dotyczy wskazania w ramach świadczenia: *leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabektedyna (Yondelis®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.*

Źródło:AW-1 ; AW-2

2.2.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

[REDAKTOWANE]
Stosowanie trabektydyny u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich (tłuszczakomięsaki lub mięsak gładkokomórkowy)

[REDAKTOWANE]
Mięsaki tkanek miękkich

[REDAKTOWANE]
Wybrane przypadki chorych na tłuszczakomięsaki, mięsaki gładkokomórkowe i maziówkowe.

[REDAKTOWANE]
Mięsaki tkanek miękkich *leiomyosarcoma* (mięsaki gładkokomórkowe) i *liposarcoma* (tłuszczakomięsaki).

Źródło: AW-3; AW-4; AW-5; AW-6

Komentarz analityka: Powyższe różnice w opisie zastosowań trabektedyny wskazują, że wśród klinicystów i ekspertów występują różnice w proponowanym zakresie stosowania, co w efekcie może wpływać na różnie oszacowaną populację docelową.

2.2.5. Liczebność populacji wnioskowanej

[REDAKTOWANE]
W ramach programu terapeutycznego ok. 100 osób.

[REDAKTOWANE]
Liczbę chorych z rozpoznanymi LPS (tłuszczakomięsaki), LMS (mięsaki gładkokomórkowe) i SaSy (mięsaki maziówkowe) w stadium nieoperacyjnego rozsiewu po progresji na standardowej chemioterapii, kwalifikującej się do ewentualnej terapii trabektydyną można szacować na około 100 przypadków rocznie

[REDAKTOWANE]
(nie określono)

[REDAKTOWANE]
(...) analizując spodziewaną ilość nawrotów z uwzględnieniem typów miesaka *leiomyosarcoma* (mięsaki gładkokomórkowe) i *liposarcoma* (tłuszczakomięsaki) po przelечzeniu antracyklinami i isofosfamidem do ewentualnej terapii trabektydyną, można szacować na około 100 przypadków rocznie.

Źródło: AW-3; AW-4; AW-5; AW-6

2.2.6. Opis programu terapeutycznego

Należy przypomnieć, że problem decyzyjny dotyczy przygotowanie rekomendacji dla świadczenia opieki zdrowotnej - leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabektedyna (Yondelis®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ – chemioterapii niestandardowej - w sprawie jego usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania.

Podmiot odpowiedzialny przesłał do AOTM pismem z dnia 16.12.2010 propozycję programu terapeutycznego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich trabektedyną”. Należy zaznaczyć, że finansowanie niniejszego programu nie jest przedmiotem problemu decyzyjnego oraz należy pamiętać, że jest to propozycja pochodząca od podmiotu odpowiedzialnego.

Celem programu są:

- Wydłużenie przeżycia bez nawrotu choroby
- Wydłużenie przeżycia całkowitego
- Wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

- Poprawa jakości życia chorych dorosłych

Kryteria włączenia do leczenia:

- stan sprawności według klasyfikacji WHO 0-1;
- należny ciężar masy ciała (dopuszczalny ubytek 10%)
- nieobecność poważnych chorób współwystępujących o istotnym znaczeniu dla zastosowania chemioterapii
- możliwość przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi według kryteriów RECIST
- liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1\,500 / \text{mm}^3$
- liczba płytek $\geq 100\,000 / \text{mm}^3$
- stężenie bilirubiny \leq górnej granicy normy
- aktywność fosfatazy zasadowej $\leq 2,5$ górnej granicy normy (należy brać pod uwagę izoenzymy wątrobowe 5-nukleotydu lub GGT, jeśli podwyższenie może być pochodzenia kostnego)
- poziom albuminy $\geq 25 \text{ g/l}$
- prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby (nieprzekraczające 2,5 raza górnej granicy normy)
- klirens kreatyniny $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monoterapii), stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ lub klirens kreatyniny $\geq 60 \text{ ml/min}$ (terapia skojarzona).
- Poziom kinazy keratynowej $\leq 2,5$ górnej granicy normy
- Stężenie hemoglobiny $\geq 9 \text{ g/dl}$
- Udokumentowana progresja choroby podczas przynajmniej jednej linii chemioterapii z udziałem doksorubicyny lub ifosfamidu zastosowanej z powodu zaawansowanego miejscowo (nieresekcyjnego) lub przerzutowego mięsaka (typy histologiczne: liposarcoma, leiomyosarcoma, sarkoma synoviale)
- Nie więcej niż 3 linie wcześniejszej chemioterapii

Kryteria wyłączenia/zakończenia leczenia:

- Nadwrażliwość na trabektydynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- Współistniejące poważne lub niekontrolowane zakażenie
- Wystąpienie poważnej, nawracającej i trudno odwracalnej toksyczności (stopień 3-4) podczas wcześniejszej chemioterapii
- Karmienie piersią
- Jednoczesne podawanie szczepionki przeciwko żółtej febrze

Schemat podania leku i czas leczenia:

Leczenie powinno być prowadzone pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii, najlepiej wykwalifikowanych onkologów.

Dawkowanie w programie zgodne z podanym w CHPL. Przy podawaniu należy stosować kortykosteroidu.

Leczenie powinno być prowadzone do wystąpienia progresji lub nieakceptowanej toksyczności.

Źródło: AW-7

2.3. Komparatory

Z opinii ekspertów jednoznacznie wynika, że nie istnieje interwencja farmakologiczna o udowodnionej skuteczności.

2.3.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach

W ramach kolejnych linii leczenia – po wcześniejszym stosowaniu antracyklin i isofosfamid – chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich (tłuszczakomięsak lub mięsak gładkokomórkowy) stosowane są różne leki cytotoksyczne (monoterapii lub schematy wielolekowe). Z uwagi na znaczną liczbę można jedynie wskazać leki najczęściej stosowane (np. cisplatyna, winkrystyna, cyklofosfamid, daktynomycyna), ale wartość wspomnianego postępowania jest bardzo ograniczona.

Brak alternatywnej, standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji na antracyklinach i/lub fosfamidzie.

brak

Obecnie brak innych skutecznych leków w zaawansowanych mięsakach tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i isofosfamidem, odpowiedź jaką można uzyskać po innych cytostatykach jak: cisplatyna, dakarbazyna jest poniżej 20%.

Źródło: AW-3; AW-4; AW-5; AW-6

2.3.2. Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję

Identyfikacja takiej technologii jest bezcelowa, gdyż obecnie nie ma wskazanej optymalnej metody leczenia w ramach kolejnych linii leczenia zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich (wg *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009*).

Brak w obecnej chwili innej technologii, która może być zastąpiona przez wnioskowaną technologię; w przypadku oporności na antracykliny i isofosfamid jako leki o największej skuteczności w leczeniu zaawansowanych/przerzutowych mięsaków tkanek miękkich.

brak

Brak w chwili obecnej innej technologii, która może być zastąpiona przez wnioskowaną technologię; w przypadku oporności na antracykliny i isofosfamid, skuteczność innych cytostatyków jest zdecydowanie niższa od wnioskowanej technologii w leczeniu zaawansowanych/przerzutowych mięsaków tkanek miękkich.

Źródło: AW-3; AW-4; AW-5; AW-6

2.3.3. Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

Identyfikacja takiej technologii jest bezcelowa, gdyż obecnie nie ma wskazanej optymalnej metody leczenia w ramach kolejnych linii leczenia zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich (wg *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009*).

Brak standardowej opcji terapeutycznej.

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

Chemioterapia doksyubicyną w monoterapii.

Brak standardowej opcji terapeutycznej.

Źródło: AW-3; AW-4; AW-5; AW-6

2.3.4. Najsukuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

Identyfikacja takiej technologii jest bezcelowa, gdyż obecnie nie ma wskazanej optymalnej metody leczenia w ramach kolejnych linii leczenia zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich (wg *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009*).

Brak standardowej opcji terapeutycznej.

Chemioterapia doksyubicyną w monoterapii.

Brak standardowej opcji terapeutycznej.

Źródło: AW-3; AW-4; AW-5; AW-6

2.3.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce

Identyfikacja takiej technologii jest bezcelowa, gdyż obecnie nie ma wskazanej optymalnej metody leczenia w ramach kolejnych linii leczenia zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich (wg *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009*).

W polskich wielospecjalistycznych rekomendacjach postępowania u chorych na mięsaki tkanek miękkich u osób dorosłych (Ruka, Rutkowski, Krzakowski i wsp. *Onkol. Prakt. Klin* 2009; 5: 198-210) Wymieniona jest trabektedyna u chorych po niepowodzeniu standardowej chemioterapii. Według dostępnych danych w porównaniu z innymi metodami leczenia terapia trabektedyną może przedłużyć życie chorych o kilka miesięcy.

Chemioterapia gemcytabiną i docetakselem

W polskich wielospecjalistycznych rekomendacjach postępowania u chorych na mięsaki tkanek miękkich u osób dorosłych (Ruka, Rutkowski, Krzakowski i wsp. *Onkol. Prakt. Klin* 2009; 5: 198-210) Wymieniona jest trabektedyna u chorych po niepowodzeniu standardowej chemioterapii. Według dostępnych danych w porównaniu z innymi metodami leczenia terapia trabektedyną może przedłużyć życie chorych o kilka miesięcy.

Źródło: AW-3; AW-4; AW-5; AW-6

2.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Brak informacji. Wnioskowana technologia medyczna nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTM.

3. Rekomendacje technologii wnioskowanej

3.1. Rekomendacje kliniczne

Rekomendacje kliniczne dotyczące chemioterapii mięsaków tkanek miękkich - ogólne uwagi

Chemioterapia nie jest standardem postępowania u pacjentów z mięsakami tkanek miękkich z chorobą zlokalizowaną. Jej wpływ na przeżycie całkowite pozostaje dyskusyjny. Na podstawie dostępnych badań klinicznych wydaje się jednak, że chemioterapię pooperacyjną należy częściej rozważyć u młodszych chorych z dużymi guzami o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego. Także u chorych z dużymi guzami na granicy operacyjności chemioradioterapia przedoperacyjna może poprawić wyniki leczenia.

I stopień zaawansowania klinicznego

Ze względu na małą skłonność do przerzutowania nie powinno się stosować chemioterapii przedoperacyjnej lub pooperacyjnej.

II i III stopień zaawansowania klinicznego

Istnieją doniesienia o skutecznym stosowaniu izolowanej perfuzyjnej chemioterapii w hipertermii i/lub izolowanej perfuzji kończyny z zastosowaniem cytokin, ale takie postępowanie powinno się prowadzić w ramach badań klinicznych.

IV stopień zaawansowania klinicznego

Wskazaniem jest chemioterapia uzupełniająca (w ramach prób klinicznych). Obecnie trwają badania kliniczne dotyczące roli chemioterapii w przypadku wystąpienia przerzutów odległych. Najczęściej stosowany w przypadku tak zaawansowanych mięsaków schemat chemioterapii opiera się na stosowaniu doksorubicyny, dakarbazyny, ifosfamidu. Rzadziej stosuje się cisplatynę, metotreksat i winkrystynę.

U osób w starszym wieku lepszą strategią leczenia paliatywnego wydaje się stosowanie pojedynczych leków przy każdym nawrocie. Oceny odpowiedzi na chemioterapię w rozsiewie mięsaków tkanek miękkich powinno się dokonywać po 2 lub 3 cyklach leczenia, porównując wyniki badań obrazowych sprzed leczenia z wykonanymi po nim i od nich uzależniać kontynuację lub odstępianie od dalszego leczenia.

Uwaga analityka:

- Większość wytycznych dotyczących leczenia mięsaków tkanek miękkich wskazuje stosowanie chemioterapii tylko w ograniczonym zakresie w zaawansowanych postaciach choroby.

American Cancer Society (ACS)

W zależności od rodzaju oraz stopnia zaawansowania mięsaków tkanek miękkich, chemioterapia może być podawana jako główny sposób leczenia lub jako leczenie uzupełniające (adjuwantowe) do leczenia operacyjnego.

W przypadku chemioterapii mięsaków tkanek miękkich najczęściej stosuje się kombinację kilku leków przeciwnowotworowych.

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

W przypadku terapii I rzutu najczęściej stosuje się doksorubicynę lub ifosfamid podawane razem lub oddzielnie. W przypadku terapii II rzutu podaje się gemcytabinę i docetaksel. Chorzy z mięsakami tkanek miękkich typu angiosarcoma są skutecznie leczeni przy zastosowaniu paklitakselu lub docetakselu z winorelbina.

National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)

Chemioterapia adjuwantowa nie jest rutynowo rekomendowana, jednak może być brana pod uwagę w sytuacjach, kiedy ma wpływ na poprawę kontroli choroby lokalnie zaawansowanej. Leczenie systemowe w większości przypadków mięsaków tkanek miękkich nie jest efektywnym sposobem leczenia; średni czas przeżycia liczony od momentu zdiagnozowania przerzutów wynosi ≤ 12 miesięcy.

National Cancer Institute (NCI)

Mięsaki tkanek miękkich w IV stopniu zaawansowania stanowią guzy, które dają przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych lub dające przerzuty odległe. Najczęściej rozprzestrzeniającymi się do węzłów chłonnych mięsakami tkanek miękkich są: *synovial cell sarcomas*, *epithelioid sarcomas* oraz *rhabdomyosarcomas*. W przypadku IV stopnia zaawansowania najlepszym sposobem lokalnej kontroli guza pierwotnego jest zastosowanie wycięcia guza z uwzględnieniem marginesu ujemnego, niekiedy limfadenektomia oraz pooperacyjna radioterapia. Chemioterapia adjuwantowa może być rozważana u pacjentów, którzy kwalifikują się do badań klinicznych.

W przypadku mięsaków tkanek miękkich dających przerzuty odległe zastosowanie leczenia operacyjnego połączonego z radioterapią jest wskazane dla pacjentów z ograniczonymi przerzutami do płuc, którzy są w trakcie lub przeszli pełną resekcję guza pierwotnego.

Monoterapia doksorubicyną lub jej połączenie z dakarbazyną jest jednym z najczęściej stosowanych schematów chemioterapeutycznych w przypadku zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. W przypadku substancji stosowanych jako monoterapie jedynie doksorubicyna i ifosfamid wykazały 20% odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z mięsakami tkanek miękkich. Mniej aktywne są: dakarbazyna, cisplatyna, metotreksat oraz winorelbina.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

W przypadku guzów pierwotnych nieresekcyjnych, które mimo zastosowania leczenia pierwotnego nadal pozostają guzami, których nie można usunąć chirurgicznie, możliwymi sposobami leczenia są:

- radioterapia,
- chemioterapia,
- paliatywne leczenie chirurgiczne,
- obserwacja,
- najlepsze możliwe leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).

European Society of Medical Oncology (ESMO)

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

Standardem leczenia chemioterapeutycznego mięsaków tkanek miękkich w pierwszej linii terapii jest zastosowanie antracyklin. W przypadkach, kiedy zastosowanie antracyklin w I linii terapii nie jest wskazane należy rozważyć zastosowanie ifosfamidu w dawce 9-10mg/m². Może on być również stosowany jako II linia terapii (jeśli nie był wcześniej stosowany).

Źródło: AW-15

Rekomendacje kliniczne dotyczące miejsca trabektedyny w chemioterapii mięsaków

Polska Unia Onkologii (PUO)

Ogólnie, wskazana jest indywidualizacja skojarzonego leczenia chorych na MTM. Leczenie opiera się na stosowaniu chemioterapii, radioterapii i leczenia chirurgicznego w kombinacjach zależnych od stanu chorego. W wytycznych nie uszczegółowiono wskazać do stosowania trabektedyny.

Źródło: AW-8

European Society of Medical Oncology (ESMO)

W przypadku zaawansowanych chorób stosuje się leczenie chirurgiczne z chemioterapią. Trabektedyna wskazana jest jako chemioterapia drugiego rzutu po niepowodzeniu leczenia takimi lekami jak antracykliny czy ifosfamid.

Źródło: AW-9

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące strony internetowe: PubMed, Cochrane Library, CRD, NICE, SMC, TRIP Database, HAS, CADTH, PBAC, PHARMAC.

Odnaleziono trzy negatywne rekomendacje (Szkocja) oraz dwie pozytywne (Wielka Brytania, Francja) odnoszące się do finansowania terapii trabektedyną ze środków publicznych.

Francja - La Haute Autorité de santé (HAS), 2008

Komisja przejrzystości HAS rekomenduje finansowanie trabektedyny ze środków publicznych zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym do użytku w ramach opieki szpitalnej.

W rekomendacji zwrócono jednak uwagę, że wobec braku badań porównujących trabektedynę z komparatorem nie można stwierdzić że stosowanie tej terapii stanowi istotny postęp w terapii pacjentów z liposarcoma lub leiomyosarcoma u których nie powiodło się leczenie antracyklinami lub ifosfamidem..

Źródło: AW-10

Wielka Brytania, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010

Trabektedyna jest rekomendowana w leczeniu mięsaków tkanek miękkich pod warunkiem,:

Nieskuteczności leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub

Przeciwwskazań lub braku tolerancji antracyklin i ifosfamidu

ORAZ

Koszty leczenia po piątym cyklu będą pokrywane przez podmiot odpowiedzialny.

Komentarz analityka: Należy zwrócić uwagę, że oszacowany względem BSC ICER wynosił prawie 60 000 GBP/QALY, co jest prawie dwukrotnie więcej niż szacowany próg opłacalności kosztowej (wg analizy Simpson 2009, która zawiera krytyczną ocenę analiz HTA nadesłanych do NICE).

Źródło: AW-11

Szkocja - Scottish Medicines Consortium (SMC), 2008, 2008, 2010

Istnieją 3 stanowiska SMC. Jedno stanowisko, w którym nie możliwe było wydanie rekomendacji ze względu na brak analiz podmiotu odpowiedzialnego oraz dwie negatywne rekomendacje, w których trabektedyna nie jest rekomendowana w leczeniu zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

antracyklinami i ifosfamidem lub w przypadku ich nietolerancji lub przeciwwskazań do ich stosowania. Uzasadniano je w następujący sposób:

11 stycznia 2008: Nie jest możliwe wydanie pozytywnej rekomendacji ze względu na fakt, że podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku o wydanie rekomendacji dla danego leku w danym wskazaniu.

04 lipiec 2008: Analiza ekonomiczna budziła szereg wątpliwości metodologicznych i nie można na jej podstawie wydać pozytywnej rekomendacji.

08 październik 2010: Koszt terapii był zbyt duży w stosunku do spodziewanej korzyści zdrowotnej.

Źródło: AW-12; AW-13; AW-14

Walia - All Wales Medicines Strategy Group 2008

Finansowanie trabektedyny do leczenia mięsaków tkanek miękkich nie jest rekomendowane. W uzasadnieniu podano informacje o braku udowodnienia efektywności klinicznej i kosztowej.

Źródło: AW-21

4. Finansowanie ze środków publicznych

4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Obecnie świadczenie - *leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabektedyna (Yondelis®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ – chemioterapii niestandardowej* - jest finansowane przez NFZ.

5. Wnioski z dowodów naukowych

5.1. Efektywność kliniczna

Do oceny przedstawiono:

1. Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie preparatu Yondelis[®] (trabektedyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami.
2. Przegląd systematyczny badań klinicznych. Analiza kliniczna stosowania preparatu Yondelis[®] (trabektedyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się, lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami.

Źródło: AW-15; AW-16

Metodyka analizy klinicznej producenta:

- Cel opracowania - określenia efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) preparatu Yondelis[®] (trabektedyna) stosowanego w leczeniu mięsaków tkanek miękkich u dorosłych pacjentów, u których nie powiodło się leczenie z zastosowaniem antracyklin i ifosfamidem, lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami
- Okres, w którym przeprowadzono wyszukiwanie: 10-20.08.2010
- Kryteria włączenia dowodów naukowych: nie zastosowano ograniczeń
- Charakterystyka włączonych badań:
 - 1 badanie ET743 STS 201 II fazy (6 doniesień konferencyjnych)- dla uproszczenia, w Raporcie dla tego badania przyjęto nazwę ET743 STS 201 nie wskazując w poszczególnych punktach, z których doniesień pochodzą informacje.
 - Demetri 2009
 - Demetri 2007
 - Morgan 2007
 - Le Cesne 2007
 - Chawla 2007
 - Demetri 2008
 - 3 badania nierandomizowane, jednoramienne II fazy
 - Le Cesne 2005
 - Garcia-Carbonero 2004
 - Yovine 2004
 - 8 badań o niższej wiarygodności włączone do oceny bezpieczeństwa

5.1.1. Kompletność dowodów naukowych

W wyniku zaktualizowanego przeszukiwania przeprowadzonego przez AOTM nie odnaleziono nowych badań ponad te opisane w analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny.

Źródło: AW-22

5.1.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza efektywności klinicznej nie jest w pełni zgodna z Wytycznymi AOTM w następujących punktach:

- w analizie nie porównano efektywności eksperymentalnej z efektywnością praktyczną

W analizie została przedstawiona skuteczność kliniczna. W części dotyczącej bezpieczeństwa stosowania trabektedyny przedstawiono 8 badań obserwacyjnych, które jak założono, miały stanowić uzupełnienie danych związanych z zaobserwowanymi działaniami niepożądanymi. W większości z nich przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa lub tylko skuteczności po wprowadzeniu trabektedyny do obrotu. Badania te mogły posłużyć do porównania efektywności eksperymentalnej z efektywnością praktyczną. Badanie Fayette 2010 wydaje się być cennym badaniem wskazującym na różnice w skuteczności ocenianej w warunkach eksperymentalnych i praktycznych. Nie zostało w takim kontekście przedstawione.

- w ostatecznej ocenie wykorzystano wszystkie odnalezione badania, nie tylko z najwyższego dostępnego poziomu

Postępowanie takie jest uzasadnione ograniczoną liczbą dowodów naukowych dotyczących trabektedyny, która została uznana w UE za lek sierocy i zarejestrowana na podstawie 1 badania II fazy.

Źródło: AW-17

5.1.3. Wyniki

Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności

1. **Badanie ET743 STS 201** - Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy, z randomizacją, bez zamaskowania, ze skrzyżowaniem, którego celem była ocena efektów klinicznych (skuteczności oraz bezpieczeństwa) preparatu trabektedyna w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym/przerzutowym tłuszczakomięsakim (*liposarcoma*) lub mięsakiem gładkokomórkowym (*leiomyosarcoma*) po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapeutycznego z zastosowaniem antracyklin i ifosfamid. Badanie zostało przeprowadzone w 47 ośrodkach w 9 krajach.

Kryteria włączenia:

- pacjenci w wieku ≥ 18
- pacjenci z histologicznie potwierdzonym *liposarcoma* lub *leiomyosarcoma*
- pacjenci z nieoperacyjnym i/lub przerzutowym nawrotem choroby lub chorobą postępującą po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem przynajmniej chemioterapii opartej na antracyklinach i ifosfamidzie
- choroba możliwą do zmierzenia według kryteriów klasyfikacji RECIST,
- poprawa w porównaniu do poprzedniego leczenia w stopniu ≤ 1 według NCI CTC
- stopień sprawności ECOG 0-1
- odpowiednie wyniki hematologiczne (hemoglobina ≥ 9 g/dL; bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9$ /L; płytki krwi $\geq 100 \times 10^9$ /L)
- prawidłowe wyniki w zakresie funkcjonowania nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,25$ xgórna granica normy)
- prawidłowe funkcjonowanie wątroby (bilirubina \leq górna granica normy; ASPAT/ALAT $\leq 2,5$ xgórna granica normy; całkowita fosfataza alkaliczna \leq górna granica normy)
- albuminy $> 2,5$ g/Dl

Kryteria wykluczenia:

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

- pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej więcej niż 2 schematy cytotoksyczne (z wyłączeniem terapii adjuwantowej ukończonej >18 miesięcy wcześniej)
- pacjenci poddani wcześniejszej terapii cytotoksycznej lub radioterapii, od której minęło mniej niż 4 tygodnie
- pacjenci, u których w ciągu ostatnich 5 lat stwierdzono nowotwór (za wyjątkiem raka podstawnomórkowego oraz odpowiednio leczonego raka szyjki macicy in situ)
- pacjenci z niestabilnością serca
- pacjenci, u których w ciągu ostatniego roku wystąpił zawał serca
- pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub arytmia
- pacjenci z aktywnym wirusowym zapaleniem wątroby lub przewlekłą chorobą wątroby,
- pacjenci z aktywnymi infekcjami
- pacjenci z rozpoznanymi przerzutami do centralnego systemu nerwowego lub neuropatią obwodową w stopniu ≥ 2
- kobiety w ciąży, karmiące piersią
- pacjenci nie stosujących odpowiednich środków antykoncepcyjnych

Uwagi analityków:

- Badanie miało rygorystyczne kryteria włączenia, które w praktyce klinicznej spełnia niewielu pacjentów np. stopień sprawności ECOG 0 i 1*. Można zakładać, że populacja, u której będzie stosowana trabektedyna w praktyce klinicznej nie będzie spełniała takich założeń.

| *ECOG PERFORMANCE STATUS | |
|--------------------------|---|
| Grade | ECOG |
| 0 | Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction |
| 1 | Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work |
| 2 | Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours |
| 3 | Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours |
| 4 | Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair |
| 5 | Dead |

As published in Am. J. Clin. Oncol.:

Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

- Przedstawione badanie II fazy było badaniem, na podstawie którego zarejestrowano trabektedynę jako lek sierocy. Zapisy ChPL dotyczące wskazań do podania tego produktu zawierają informację mówiącą, że skuteczność tego leku oceniano na podstawie wyników chorych na leiomiomasarkoma i liposarcoma, ale nie ograniczają stosowania tego leku do takich mięsaków. Daje to możliwość stosowania leku w przypadku innych mięsaków, gdzie skuteczność trabektedyny nie jest potwierdzona:

„Lek Yondelis jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia tymi lekami. Dane dotyczące skuteczności opierają się głównie na wynikach uzyskanych u pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi”- ChPL.

Włączone do analizy bezpieczeństwa badania obserwacyjne wskazują, że stosowanie trabektedyny w praktyce nie ogranicza się do wskazanych powyżej dwóch typów mięsaków.

W badaniu ET743 STS 201 pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia do badania przydzielono w sposób losowy (1:1) do dwóch analizowanych grup, w których podawano trabektedynę w różnych dawkach i schematach podania:

- grupa (q3wk 24-h): trabektedyna w dawce 1,5mg/m² (podawaną jako 24-godzinny wlew dożylny, raz na 3 tygodnie)
- grupa (qwk 3-h): trabektedyna w dawce 0,58mg/m² (podawaną jako 3-godzinny wlew, raz na tydzień przez 3 tygodnie, każdego 4-tygodniowego cyklu)

Pacjenci mogli przejść do alternatywnego schematu leczenia, jeśli w związku z leczeniem w przydzielonej im grupie wystąpiła u nich progresja choroby. Po zasięgnięciu opinii niezależnego komitetu monitorującego dane, 14 pacjentów z grupy qwk 3-h przeszło do grupy q3wk 24-h, przed progresją guza. Ogółem 49 pacjentów przeszło na alternatywny (względem przydzielonego na początku badania) schemat leczenia: 35 osób po progresji choroby oraz 14 osób przed progresją choroby.

Punkty końcowe:

- Pierwszorzędowym punktem końcowym poddanym ocenie w badaniu był czas do wystąpienia progresji choroby (TTP), definiowany jako: czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub śmierci jako rezultatu progresji choroby.
- Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę: czasu wolnego od progresji choroby (PFS), czasu przeżycia całkowitego (OS), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), czasu trwania odpowiedzi na leczenie, profilu bezpieczeństwa. Obiektywna odpowiedź na leczenie mierzona była przy zastosowaniu klasyfikacji RECIST.
- Profil bezpieczeństwa oceniano u wszystkich pacjentów otrzymujących co najmniej jedną dawkę trabektedyny, na podstawie oceny zdarzeń niepożądanych, wyników badań laboratoryjnych, badań lekarskich.

2. Badanie Le Cesne 2005

Nierandomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy z jednym ramieniem (bez zamaskowania), którego celem była ocena aktywności i bezpieczeństwa trabektedyny w leczeniu dorosłych pacjentów z leczonymi wcześniej, postępującymi/zaawansowanymi mięsakami tkanek miękkich. Trabektedyna była podawana jako II lub III linia chemioterapii. Badanie przeprowadzono w 8 europejskich ośrodkach.

Punkty końcowe:

- Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był: wskaźnik odpowiedzi na leczenie (RR).
- Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę: czasu trwania odpowiedzi na leczenie, czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP), czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz profilu bezpieczeństwa.

3. Badanie Garcia-Carbonero 2004

Nierandomizowane, kilkuośrodkowe badanie kliniczne II fazy z jednym ramieniem (bez zamaskowania), którego celem była ocena aktywności i bezpieczeństwa trabektedyny w leczeniu dorosłych pacjentów z leczonymi wcześniej, nieoperacyjnymi postępującymi/zaawansowanymi mięsakami tkanek miękkich. Badanie przeprowadzono w 3 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych Ameryki.

4. Badanie Yovine 2004

Międzynarodowe, wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie kliniczne II fazy, którego celem była ocena efektów klinicznych (skuteczności, bezpieczeństwa oraz właściwości farmakokinetycznych) preparatu trabektedyna w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanymi/przerzutowym mięsakami tkanek miękkich, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapeutycznego w kierunku choroby zaawansowanej. Badanie przeprowadzone zostało w 4 ośrodkach we Francji.

Ocena skuteczności klinicznej

1. TTP - czas do wystąpienia progresji

- badanie ET743 STS 201

Tabela 1. Mediana i hazard względny czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP) w badaniu ET743 STS 201

| Punkt końcowy | q3wk 24-h: (N=136) | qwk 3-h: (N=134) | HR (95% CI) | wartość p |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|-----------|
| TTP mediana (miesiące) /niezależna ocena – IR/ | 3,7 | 2,3 | 0,734 (0,554–0,974) | p=0,0302 |
| TTP mediana (miesiące) /ocena badaczy - IA/ | 4,2 | 2,5 | 0,668 (0,506–0,883) | p=0,0046 |

Różnica pomiędzy analizowanymi schematami leczenia uzyskana w niezależnej ocenie była statystycznie istotna na korzyść grupy, w której stosowano trabektedynę w postaci 24-godzinnej wlewu dożylnego.

- badanie Le Cesne 2005

Tabela 2. Wskaźnik czasu do wystąpienia progresji choroby w okresie 6-, 12-, 18-, 24-, 30- miesięcy w badaniu Le Cesne 2005

| Punkt końcowy | Grupa badana (N=104) |
|---------------|----------------------|
| 6-miesięczny | 28 (26,9%)* |
| 12-miesięczny | 16 (15,4%)* |

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

| | |
|---------------|-----------|
| 18-miesięczny | 9 (8,7%)* |
| 24-miesięczny | 7 (6,7%)* |
| 30-miesięczny | 2 (1,9%)* |

*obliczenia autorów analizy

- badanie Garcia-Carbonero 2004

Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby w grupie badanej wyniosła 1,7 miesiąca (95% CI: 1,3-4,4). Oszacowany 1-roczny czas do wystąpienia progresji choroby wyniósł 9,4% (95% CI: 3,2-27,4).

2. PFS - czas przeżycia wolny od progresji choroby

- badanie ET743 STS 201

Tabela 3. Mediana i hazard względny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby

| Punkt końcowy | q3wk 24-h: (N=136) | qwk 3-h: (N=134) | HR (95% CI) | wartość p |
|---------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|-----------|
| PSF mediana (miesiące) | 3,3 | 2,3 | 0,755 (0,574–0,992) | p=0,0418 |

Czas przeżycia wolny od progresji choroby był znacząco dłuższy w grupie q3wk 24-h, w porównaniu do grupy qwk 3-h. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 3,3 miesiąca w grupie, gdzie trabektedyna była podawana w 21-dniowym cyklu, a w grupie, gdzie trabektedyna była podawana w 28-dniowym cyklu 2,3 miesiąca.

- badanie Le Cesne 2005

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 105 dni (95% CI: 75-124).

Tabela 3. Wskaźnik czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w 3-,6-,9-,12 miesięcy po włączeniu do badania

| Punkt końcowy | Wartość | SE (%) |
|-------------------|---------|--------|
| 3-miesięczny PSF | 52% | 5 |
| 6-miesięczny PSF | 29% | 5 |
| 9-miesięczny PSF | 20% | 4 |
| 12-miesięczny PSF | 17% | 4 |

- badanie Yovine 2005

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u wszystkich pacjentów (n=54) wyniosła 1,9 miesiąca (95% CI: 0,69-30,62).

3. PD - progresja choroby

PD była oceniana tylko w badaniu ET743 STS 201 - doniesienie Demetri 2009

Tabela 1. Liczba i odsetek pacjentów oraz ryzyko względne braku progresji choroby w okresie 3 i 6 miesięcy na podstawie niezależnej oceny oraz oceny badaczy

| Punkt końcowy | q3wk 24-h: (N=136) | qwk 3-h: (N=134) | RR (95% CI)* | wartość p* |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|------------|
| Brak PD w okresie 3 miesięcy /niezależna ocena - IR/ | 73* (53,4%) | 60* (45,1%) | 1,199 (0,939–1,531) | p=0,18 |
| Brak PD w okresie 3 miesięcy /ocena badaczy -IA/ | 77* (56,6%) | 64* (47,8%) | 1,185 (0,942–1,492) | p=0,182 |
| Brak PD w okresie 6 miesięcy /niezależna ocena - IR/ | 51* (37,2%) | 37* (27,3%) | 1,358 (0,957–1,927) | p=0,109 |
| Brak PD w okresie 6 miesięcy /ocena badaczy - IA/ | 60* (44,4%) | 40* (29,5%) | 1,478 (1,072–2,038) | p=0,021 |

* obliczenia autorów analizy

4. OS - czas przeżycia całkowitego

- badanie ET743 STS 201

Tabela 2. Mediana i hazard względny czasu przeżycia całkowitego

| Punkt końcowy | q3wk 24-h: (N=136) | qwk 3-h: (N=134) | HR (95% CI) | wartość p |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|-----------|
| OS mediana (miesiące) /ocena badaczy -IA/ Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. | 13,9 | 11,8 | 0,843 (0,653–1,090) | p=0,1920 |
| OS – mediana (miesiące) | 13,8 | 11,8 | 0,823 (nie podano) | p=0,1984 |

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą q3wk 24-h i grupą qwk 3-h co do czasu przeżycia całkowitego.

Przeżycie 1-roczone w grupie badanej wyniosło 60%, a w grupie kontrolnej 50%. Uzyskane różnice pomiędzy grupami nie wykazały istotności statystycznej ($p=0,09$).

- badanie Le Cesne 2005

Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 278 dni tj. 9,2 miesiący (95% CI: 238-368).

- badanie Garcia-Carbonero 2004

Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie badanej wyniosła 12,1 miesiący (95% CI: 8,1-26,5). Oszacowane 1-roczone przeżycie całkowite odnotowano u 53,1% pacjentów (95% CI: 38,7-72,8).

- badanie Yovine 2005

Mediana czasu przeżycia całkowitego dla całej populacji badania ($N=54$) wyniosła 12,8 miesiący (95% CI: 0,69-33,77). Mediana czasu przeżycia całkowitego różniła się między obiema analizowanymi kohortami. W kohorcie 1 wyniosła ona 13,72 miesiący, a w kohorcie 2 wyniosła 7,97 miesiący.

5. RR - odpowiedź na leczenie wg. RECIST

Odpowiedź na zastosowane leczenie, ocenianą na podstawie klasyfikacji RECIST w grupie q3wk 24-h, w której trabektedyna podawana była jako 24-godzinny wlew dożylny, wykazano u 5,6% badanych. W grupie qwk 3-h, gdzie trabektedyna podawana była jako 3-godzinny wlew dożylny, odpowiedź na zastosowane leczenie raportowano u 1,6% badanych. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą q3wk 24-h i grupą qwk 3-h co do braku odpowiedzi na leczenie.

- badanie Le Cesne 2005

Odpowiedź na leczenie zaobserwowano w przypadku następujących typów mięsaków tkanek miękkich:

- *leiomyosarcoma* – wszystkie pochodzenia ($n=5$)
- *synovial sarcoma*
- *liposarcoma*
- *malignant fibrous histiocyoma*

Zatrzymanie progresji zmian nowotworowych (PR + NC) zaobserwowano u:

- 56% *leiomyosarcoma* (24 z 43 przypadków)
- 61% *synovial sarcoma* (11 z 18 przypadków)
- 83% *malignant fibrous histiocyoma* (5 z 6 przypadków)
- 40% *liposarcoma* (4 z 10 przypadków)

- badanie Garcia-Carbonero 2004

Ogólną odpowiedź na leczenie bez względu na typ mięsaka tkanek miękkich uzyskano u 8% pacjentów z grupy badanej (95% CI: 2-23).

Uwagi analityków:

- W analizie nie porównano wyników badań klinicznych dotyczących skuteczności. Badanie Fayette 2010 włączono tylko do oceny bezpieczeństwa. Z uwagi na fakt, że zdaniem analityka wnosi ono cenne dane dotyczące skuteczności ocenianej w warunkach praktycznych przedstawiono wyniki tego badania w części dotyczącej skuteczności trabektedyny.

Badanie Fayette 2010

Celem badania retrospektywnego było porównanie skuteczności trabektedyny w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi mięsakami tkanek miękkich z przerzutami, od maja 1999 roku do stycznia 2006 roku. Do badania włączono 92 pacjentów, którzy byli leczeni w jednym ośrodku klinicznym we Francji, w II fazie badań klinicznych lub w programie tzw. „humanitarnego zastosowania leku”. Wszystkie przypadki były analizowane retrospektywnie w celu oszacowania efektywności trabektedyny w kategoriach odpowiedzi na leczenie, czasu wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego.

Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniósł 10% (N=9): 4% (n=2) dla pacjentów w grupie „humanitarnego zastosowania leku” i 16% (n=7) dla pacjentów klinicznych biorących udział w badaniu klinicznym (p=0,18). Ogółem, u 26 (28%) pacjentów stwierdzono stabilizację choroby przez co najmniej 6 miesięcy: u 11 pacjentów (23%) w programie „humanitarnego zastosowania leku” i u 15 pacjentów (33%) w badaniu klinicznym. Mediana czasu wolnego od progresji choroby i czasu przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio 2,2 (95% CI: 1,9-3,6) i 8,9 (95% CI: 6,4–14,2) miesięcy dla wszystkich pacjentów. Dla pacjentów poddanych badaniom klinicznym mediana czasu wolnego od progresji choroby i czasu przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio 2,3 (95%CI: 1,9-4,3) i 10,4 (95% CI: 6,9-24,2) miesięcy, natomiast dla pacjentów leczonych w ramach „humanitarnego zastosowania leku” 1,8% (95%CI: 1,4-3,4) i 6,4 (95% CI: 3,3 – 14,2) miesięcy.

U 63 pacjentów (68%) stwierdzono występowanie działań niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia, które prowadziły do obniżenia dawki leku o 20-50% w przypadku 29 pacjentów (32%). Siedmiu (8%) pacjentów wykluczono z badania z powodu wystąpienia toksyczności podczas zastosowanego leczenia. Odnotowano następujące działania niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia: podniesiony poziom transaminazy (34 pacjentów, 37%) i neutropenia (38 pacjentów; 42%). Inne działania niepożądane, które wystąpiły w 1-2 stopniu nasilenia to: astenia, biegunka, anoreksja, gorączka. U 3 pacjentów zaobserwowano neutropenię z gorączką. Nie odnotowano przypadków śmiertelnych po zastosowaniu leczenia trabektedyną. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby, która wystąpiła u 71 pacjentów (77%).

Podsumowując, wyższą skuteczność leczenia trabektedyną zaobserwowano w fazie II badań klinicznych w porównaniu z „humanitarnym zastosowaniem leku”. Wykazane w badaniach klinicznych bezpieczeństwo i

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

tolerancja stosowania trabektedyny została potwierdzona u pacjentów w programie „humanitarnego zastosowania leku” , ale lepsze korzyści kliniczne osiągnięto u pacjentów ze stanem sprawności według WHO wynoszącym 0-1. Trabektedyna okazała się tak samo skuteczna w rutynowej praktyce, jak w badaniach klinicznych II fazy, ale tylko u pacjentów ze stanem sprawności według WHO wynoszącym 0-1. Pacjenci z gorszym stanem sprawności nie doświadczyli cięższych działań niepożądanych niż populacja główna, jednak korzyści kliniczne w ich przypadku były mniejsze.

Ocena profilu bezpieczeństwa:

Ocena bezpieczeństwa stosowania trabektedyny opiera się na danych z badania ET743 STS 201 przedstawionych w 3 publikacjach: Demetri 2009, Chawla 2007, Demetri 2008.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem były działania niepożądane ≤ 2 stopnia nasilenia (96,9%), które wystąpiły u 75,8% leczonych pacjentów.

Ogółem 12 pacjentów (4,6%) przerwało leczenie z uwagi na fakt wystąpienia u nich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. W grupie q3wk 24-h 8 pacjentów (6,2%), a w grupie qwk 3-h 4 pacjentów (3,1%) zrezygnowało z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia u nich działań niepożądanych wynikających z podania trabektedyny.

Odsetek pacjentów, którzy wymagali hospitalizacji w związku z wystąpieniem u nich działań niepożądanych będących konsekwencją zastosowanego leczenia, wyniósł ogółem 5% (13 osób). W grupie q3wk 24-h hospitalizowanych było 7 osób (5,4%), a w grupie qwk 3-h 6 osób (4,6%).

Zgon w wyniku zastosowanego leczenia wystąpił u 3,1% pacjentów w grupie q3wk 24-h oraz 2,3% pacjentów w grupie qwk 3-h.

Uzupełnienie informacji stanowią dane z badania Le Cesne 2005, Garcia-Carbonero 2004 i Yovine 2004.

1. Niehematologiczne działania niepożądane

- Badanie ET743 STS 201

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 3/4 stopniu nasilenia, związanymi z podaniem trabektedyny były: zmęczenie, nudności oraz wymioty. Jednakże powyższe działania niepożądane pojawiły się u mniej niż 5% pacjentów (wyjątek zmęczenie, które wystąpiło u 7-8% pacjentów) oraz $\leq 2\%$ cykli. Tylko zmęczenie w przypadku grupy q3wk 24-h osiągnęło 4 stopień nasilenia.

Tabela 6. Niehematologiczne działania niepożądane w 1/2 oraz 3/4 stopniu nasilenia, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów

| Działanie niepożądane | Pacjenci | | | |
|-----------------------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
| | Stopień nasilenia 1/2 | | Stopień nasilenia 3/4 | |
| | q3wk 24-h: | qwk 3-h: | q3wk 24-h: | qwk 3-h: |
| | | | | |

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

| | (N=130) | (N=130) | (N=130) | (N=130) |
|---------------|----------|----------|---------|---------|
| Ból brzucha | 21 (16%) | 27 (21%) | 6 (5%) | 6 (5%) |
| Anoreksja | 28 (22%) | 21 (16%) | 1 (<1%) | - |
| Ból pleców | 15 (12%) | 21 (16%) | 4 (3%) | 4 (3%) |
| Zaparcia | 45 (35%) | 42 (32%) | - | 2 (2%) |
| Kaszel | 23 (18%) | 21 (16%) | - | 1 (<1%) |
| Biegunka | 30 (23%) | 28 (22%) | 1 (<1%) | - |
| Zawroty głowy | 17 (13%) | 13 (10%) | 1 (<1%) | - |
| Duszności | 17 (13%) | 28 (22%) | 5 (4%) | 8 (6%) |
| Zmęczenie | 87 (67%) | 80 (62%) | 10 (8%) | 9 (7%) |
| Ból głowy | 36 (28%) | 33 (25%) | 1 (<1%) | 1 (<1%) |
| Nudności | 90 (69%) | 64 (49%) | 7 (5%) | 3 (2%) |
| Gorączka | 32 (25%) | 20 (15%) | 1 (<1%) | 1 (<1%) |
| Wymioty | 50 (38%) | 30 (23%) | 7 (5%) | 2 (2%) |

- badanie Le Cesne 2005

Tabela 7. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne niehematologiczne działania niepożądane w zależności od stopnia nasilenia

| Działanie niepożądane | Pacjenci (N=99) | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Stopień nasilenia 1/2 | Stopień nasilenia 3/4 |
| Nudności | - | 7 (7,1%) |
| Wymioty | - | 9 (9,1%) |
| Biegunka | 15* (15%) | - |
| Zmęczenie | 62* (62%) | - |

*obliczenia autorów analizy

W grupie badanej nie wystąpiły żadne przypadki łysienia oraz działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego.

- Garcia-Carbonero 2004

Tabela 8. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne niehematologiczne działania niepożądane w zależności od stopnia nasilenia

| Działanie niepożądane | Pacjenci (N=36) | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Stopień nasilenia 1/2 | Stopień nasilenia 3/4 |
| Nudności | 18 (52%) | 2 (6%) |
| Wymioty | 7 (20%) | 1 (3%) |
| Zmęczenie | 24 (69%) | - |

Zmęczenie było jednym z najczęściej występujących niehematologicznych działań niepożądanych występujących w 1-2 stopniu nasilenia (69% pacjentów). Nudności i wymioty były łagodne lub umiarkowane (stopień 2/3) i występowały odpowiednio u 15% i 6% pacjentów.

- Yovine 2004

Tabela 9. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne niehematologiczne działania niepożądane w 1-4 oraz 3/4 stopniu nasilenia

| Działanie niepożądane | Pacjenci (N=59) | |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Stopień nasilenia 1-4 | Stopień nasilenia 3/4 |
| Nudności | 43 (80%) | 4 (7%) |
| Wymioty | 32 (59%) | 5 (9%) |
| Biegunka | 3 (6%) | - |
| Anoreksja | 11 (20%) | 1 (2%) |
| Zapalenie błony śluzowej | 5 (9%) | - |
| Łysienie | 2 (4%) | - |
| Niedomaganie | 43 (80%) | 8 (15%) |
| Infekcja | 2 (4%) | - |
| Alergia | 1 (2%) | - |

Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi, które ocenione zostały jako występujące w 1-4 stopniu nasilenia były: nudności (80%), niedomaganie (80%) oraz wymioty (59%). W przypadku 3/4 stopnia nasilenia największy odsetek wykazano w przypadku niedomagania (15%).

2. Hematologiczne działania niepożądane

- badanie ET743 STS 201

Najczęściej pojawiającymi się hematologicznymi działaniami niepożądanymi w 3/4 stopniu nasilenia były: neutropenia, trombocytopenia oraz anemia. Przypadki hematologicznych działań niepożądanych były częstsze w grupie q3wk 24-h (za wyjątkiem anemii). Neutropenia i trombocytopenia przemijały dając szybką poprawę (czas trwania neutropenii 7 dni; czas trwania trombocytopenii 5-7 dni). Przypadki ostrej neutropenii (w 4 stopniu nasilenia) były częstsze w grupie q3wk 24-h w porównaniu do grupy qwk 3-h, wynosząc odpowiednio 4,21% vs 2%, ale trwały one znacznie krócej niż w grupie qwk 3-h. G-CSF podawany był w przypadku 28% pacjentów z grupy q3wk 24-h oraz 12% pacjentów z grupy qwk 3-h. Neutropenia z gorączką wystąpiła w obu grupach u ok. 0,8% pacjentów. Nie odnotowano żadnych krwawień związanych z wystąpieniem trombocytopenii.

Tabela 10. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne hematologiczne działania niepożądane

| Działanie niepożądane | Pacjenci (N=130) | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|------------------|---------------------|-----------------|---------------------|---------|
| | Stopień nasilenia 1/2 | | Stopień nasilenia 3 | | Stopień nasilenia 4 | |
| | q3wk 24-h | qwk 3-h | q3wk 24-h | qwk 3-h | q3wk 24-h | qwk 3-h |
| Anemia | 116 (89%) | 105 (81%) | 5 (4%) | 9 (7%) | 5 (4%) | 3 (2%) |
| Neutropenia | 35 (27%) | 47 (36%) | 34 (26%) | 15 (12%) | 27 (21%) | 2 (2%) |
| Trombocytopenia | 55 (42%) | 29 (22%) | 12 (9%) | 6 (5%) | 3 (2%) | 1 (<1%) |

- badanie Le Cesne 2005

Tabela 11. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne hematologiczne działania niepożądane w zależności od stopnia nasilenia

| Działanie niepożądane | Pacjenci (N=99) |
|---|-----------------|
| Leukopenia (3/4 stopień nasilenia) | 41 (41,4%) |
| Neutropenia(3/4 stopień nasilenia) | 52 (52,5%) |
| Neutropenia z gorączką | 9 (9,1%) |
| Trombocytopenia (3/4 stopień nasilenia) | 18 (18,2%) |

| | |
|--------------------------------|------------|
| Anemia (3/4 stopień nasilenia) | 16 (16,1%) |
|--------------------------------|------------|

Leukopenia, neutropenia i trombocytopenia w 3/4 stopniu nasilenia były obserwowane odpowiednio u 41,4%, 52,5% i 18,2% pacjentów. Anemia w 3/4 stopniu nasilenia wystąpiła u 16,1% pacjentów. Przypadki neutropenii z gorączką dotyczyły 9,1% pacjentów.

- Garcia-Carbonero 2004

Tabela 12. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne hematologiczne działania niepożądane

| Działanie niepożądane | Pacjenci (N=36) | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Stopień nasilenia 1/2 | Stopień nasilenia 3/4 |
| Anemia | 31 (89%) | 3 (9%) |
| Leukopenia | 13 (37%) | 15 (43%) |
| Neutropenia | 13 (37%) | 12 (34%) |
| Trombocytopenia | 7 (20%) | 6 (17%) |

Najczęściej występującymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi były leukopenia i neutropenia, które osiągały 3 i 4 stopień nasilenia. Leukopenia i neutropenia w 3/4 stopniu nasilenia wystąpiły odpowiednio u 43% i 34% pacjentów. Ostra trombocytopenia wystąpiła u 17% pacjentów.

- Yovine 2004

Tabela 13. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne hematologiczne działania niepożądane

| Działanie niepożądane | Pacjenci (N=59) | |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Stopień nasilenia 1-4 | Stopień nasilenia 3/4 |
| Neutropenia | 44 (81%) | 33 (61%) |
| Leukopenia | 46 (85%) | 25 (46%) |
| Trombocytopenia | 20 (37%) | 10 (19%) |
| Anemia | 41 (76%) | 12 (22%) |
| Neutropenia z gorączką | - | 4 (7%) |

Spośród działań niepożądanych w 1-4 stopniu nasilenia, które wystąpiły najczęściej, można wymienić leukopenię (85%), neutropenię (81%) oraz anemię (76%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 3/4 stopniu nasilenia, które wystąpiły w populacji badanej były neutropenia oraz leukopenia.

3. Wyniki badań laboratoryjnych

- badanie ET743 STS 201

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi o charakterze biochemicznym w 3/4 stopniu nasilenia się były: wzrost ASPAT lub ALAT, ze średnim czasem trwania wynoszącym 7-8 dni (średni czas trwania podwyższonych wartości ASPAT w grupie q3wk 24-h wyniósł 3,5 dnia).

Odnotowano również kilka przypadków zwiększenia stężenia bilirubiny.

Inne działania niepożądane w tej grupie w 3/4 stopniu nasilenia to wzrost poziomu fosfatazy alkalicznej, podwyższony poziom kreatyniny i podwyższony klirens kreatyniny (do 2% pacjentów).

- badanie Le Cesne 2005

Średnia najniższych wyników dotyczących liczby neutrofilii oraz płytek krwi wyniosła odpowiednio $0,9 \times 10^9/L$ i $165 \times 10^9/L$. Odwracalne zmiany w wynikach ASPAT i ALAT w 3/4 stopniu nasilenia były obserwowane odpowiednio u 35,3% i 44,5% pacjentów. Pomiędzy kolejnymi cyklami zaobserwowano wzrost poziomu bilirubiny i fosfataz alkalicznych (> 1 stopnia nasilenia) odpowiednio u 42% i 63% pacjentów.

- badanie Garcia-Carbonero 2004

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ocenianymi za pomocą badań biochemicznych i występującymi w 3/4 stopniu nasilenia były podwyższone wartości ASPAT i ALAT, które wystąpiły odpowiednio u 26% i 20% pacjentów z grupy badanej. Oba działania niepożądane ustępowały w okresie 2-5 dni po zakończeniu podawania trabektedyny i nie wystąpiły po zaprzestaniu leczenia.

- badanie Yovine 2004

Prawie wszyscy pacjenci doświadczyli działań niepożądanych związanych z podwyższeniem wartości ASPAT i ALAT. Działania te były odwracalne i prawie w ogóle nie wymagały redukcji dawki u pacjentów, u których wystąpiły (stanowiły 1,3% przypadków redukcji dawki i opóźnień w podaniu kolejnego cyklu leczenia). W przypadku podwyższonych wyników ASPAT i ALAT w 3/4 stopniu nasilenia wystąpiły one odpowiednio u 48% oraz 57% pacjentów.

4. Zgony z powodu działań niepożądanych

W badaniu Le Cesne 2005 odnotowano 4 zgony związane z podanym leczeniem.

W badaniu Yovine 2004 odnotowano 2 zgony związane z podanym leczeniem.

Uwagi analityków:

- W przedstawionym przez podmiot odpowiedzialny badaniu ET743 STS 201 dokonano porównania profilu bezpieczeństwa dwóch schematów podania leku co było zgodne z celem przeprowadzenia badania drugiej fazy, ale niezgodne z celem przedstawionej analizy. W analizie brak podsumowania danych dotyczących bezpieczeństwa najbardziej wiarygodnego badania uwzględnionego w ocenie efektywności klinicznej w kontekście oceny trabektedyny, jako substancji.

- W analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny dane dotyczące występowania działań niepożądanych w poszczególnych badaniach w zależności od stopnia nasilenia zostały przedstawione w niejednolity sposób, co utrudnia interpretację danych. Podawano dane w rozbiu na poszczególne stopnie od 0 do 5, innym razem przedziały: 1-4 i 3/4 stopień nasilenia działań niepożądanych.

Inne dane na temat bezpieczeństwa stosowania trabektedyny.

W analizie podsumowane także dostępne na temat bezpieczeństwa trabektedyny pochodzące z badań w leczeniu raka jajnika. Profil bezpieczeństwa trabektedyny stosowanej w leczeniu raka jajnika nie odbiega od przedstawionego w omawianych wyżej badaniach.

Działania niepożądane różnego stopnia można przewidywać u większości pacjentów leczonych lekiem Yondelis® (91% w monoterapii mięsaków tkanek miękkich i 99% w terapii skojarzonej w leczeniu raka jajnika), a u mniej niż 1/3 pacjentów wystąpią poważne działania niepożądane 3 lub 4 stopnia (10% w monoterapii i 25% w terapii skojarzonej). Najczęściej występujące działania niepożądane o różnym stopniu nasilenia obejmowały neutropenię, nudności, wymioty, zwiększenie aktywności ASPAT/ALAT, niedokrwistość, zmęczenie, trombocytopenię, jadłowstręt i biegunkę.

Działania niepożądane zakończone zgonem nastąpiły u 1,9% i 0,9% pacjentów leczonych odpowiednio monoterapią i terapią skojarzoną. Często wynikały one z połączenia zdarzeń obejmujących pancytopenię, neutropenię z gorączką, czasami z posocznicą, zaburzenia funkcji wątroby, niewydolnością nerek, niewydolnością wielonarządową i rabdomiolizą.

W ChPL produktu leczniczego Yondelis znajduje się ostrzeżenie, że należy zachować ostrożność, jeśli równocześnie z trabektedyną podawane są leki, z którymi wiąże się rabdomioliza (np. statyny), ponieważ ryzyko rabdomiolizy może być wówczas większe.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (EPAR): najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Yondelis® (obserwowane u >1/10 pacjentów) to: podwyższony poziom fosfokinazy kreatyny (wskaźnik rozpadu mięśni) i kreatyniny (wskaźnik zaburzeń czynności nerek) we krwi, obniżony poziom albuminy (wskaźnik zaburzeń czynności wątroby), neutropenia (niski poziom neutrofilii), trombocytopenia (niski poziom płytek krwi), anemia (niski poziom czerwonych krwinek), leukopenia (niski poziom białych krwinek), bóle głowy, wymioty, mdłości (nudności), zatwardzenie, utrata apetytu, zmęczenie (męczliwość), astenia (osłabienie), hiperbilirubinemia (wysoki poziom bilirubiny we krwi) i podwyższony poziom enzymów wątrobowych we krwi.

Działania niepożądane związane z zastosowaniem preparatu Yondelis® były odwracalne i nie wykazywały charakteru kumulatywnego. Ich kontrola była przeprowadzana przy zastosowaniu: opóźnienia dawki, zmniejszenia dawki czy stosowania opieki podtrzymującej.

Badania o niższej wiarygodności

- badanie Roylance 2007: skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trabektedyny u 21 pacjentów z zaawansowanym nawracającym mięsakiem tkanek miękkich (badanie przeprowadzone bez

randomizacji, otwarte, jeden ośrodek w Anglii; czas trwania badania: od stycznia 2001 do lutego 2004). działaniami niepożądanymi dotyczącymi najczęściej funkcjonowania wątroby i toksyczności hematologicznej.

Stwierdzono 16 epizodów wymagających opóźnienia w podaniu kolejnej dawki leku, spośród których u 10 pacjentów obniżono wielkość dawki leku. Stwierdzono 8 epizodów toksyczności hematologicznej, 3 przypadki przedłużającej się neutropenii bez gorączki, które wymagały opóźnienia w podawaniu kolejnej dawki leku, a 5 przypadków wymagało obniżenia dawki leku. Inne najczęściej występujące działania niepożądane stanowiły nudności i wymioty występujące u 48% pacjentów oraz astenia/zmęczenie występująca u 30% pacjentów. Żadne z wymienionych działań niepożądanych nie wymagało redukcji przyjętych dawek.

- badanie Mohan 2008: badanie zostało przeprowadzone od sierpnia 2005 do grudnia 2007 roku. 88 pacjentów z zaawansowanymi mięsakami tkanek miękkich. Aż 79% z włączonych pacjentów nie odpowiedziało na chemioterapię po zastosowaniu 2 lub więcej cykli leczenia (powód: niepowodzenie chemioterapii lub progresja choroby). Toksyczność hematologiczną w 3 i 4 stopniu nasilenia stwierdzono u 35% pacjentów (neutropenia u 30% pacjentów, trombocytopenia u 15% pacjentów, anemia u 2,5% pacjentów). Podniesienie poziomu transaminazy w 3 stopniu nasilenia zaobserwowano u 17% badanych, bez stopnia 4, natomiast wzrost poziomu bilirubiny w 3 stopniu nasilenia zanotowano tylko u 1 pacjenta. Wszystkie powikłania dotyczące funkcji wątroby były przejściowe z wyjątkiem jednej trwającej >6 tygodni. Pacjenci otrzymujący czynniki wzrostowe leukocytów z powodu udokumentowanego poziomu całkowitego poziomu neutrofilii (ANC) wynoszącego <1000/ μ L stanowili 60%. Ok. 4,5% pacjentów miało gorączkę w przebiegu neutropenii w trakcie leczenia.
- badanie Kim 2010: badanie retrospektywne - efektywność i profil bezpieczeństwa trabektedyny u pacjentów populacji azjatyckiej z zaawansowanym, opornym na leczenie mięsakiem tkanek miękkich. Do badania od grudnia 2008 do grudnia 2009 roku w kilku ośrodkach w Korei włączono 21 pacjentów. Najczęstsze działania niepożądane to neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, przejściowe zwiększenie stężenia aminotransferaz. Neutropenia w 3/4 stopniu nasilenia była stwierdzona u 35% pacjentów, a w 3/4 stopień nasilenia wzrostu wartości enzymów wątrobowych u 15% chorych. Neutropenia z gorączką była rzadka (<10%). Do innych istotnych działań niepożądanych zaliczono nudności, wymioty i osłabienie. Opóźnienia w podaniu leku i/lub konieczność redukcji dawki odnotowano u 33% pacjentów.
- badanie Samuels 2010: oszacowanie skuteczności i tolerancji leczenia po podaniu trabektedyny. 25 ośrodków, w których leczono pacjentów z nieuleczalnym mięsakiem tkanek miękkich, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie obecnie dostępnymi terapiami. Nie zostały wprowadzone ograniczenia co do liczby rzutów leczenia. 1 404 chorych. Najczęstsze działania niepożądane to neutropenia i wzrost poziomu aminotransferaz, były one jednak pod kontrolą i bez poważnych następstw klinicznych. Główne przyczyny zakończenia leczenia (stwierdzono w przypadku 1 191 pacjentów) obejmowały: progresję choroby (859 pacjentów, 61%), działania niepożądane (105, 7%), decyzję pacjenta (99, 7%), oraz zgon (61, 4%). Przyczyny zgonów dotyczyły: działań niepożądanych (n=30), progresji choroby spowodowanej podawaniem leku (n=27) lub innych czynników (n=4).

- badanie Schmerling 2010: przegląd wszystkich danych klinicznych dotyczących pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich z przerzutami, którzy byli leczeni przy zastosowaniu trabektedyny. W sumie 35 pacjentów (20 mężczyzn, 15 kobiet), z różnymi rodzajami histologicznymi mięsaków. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały: neutropenia, przedłużające się nudności i zmęczenie. Jeden pacjent miał podwyższony poziom ASPAT/ALAT, a u 3 pacjentów nastąpiło podniesienie poziomu CPK. Trzech chorych zmarło w ciągu 30 dni po podaniu pierwszego cyklu leczenia i zaliczono ich do grupy chorych z progresją choroby (PD).
- Badanie Fayette 2010: porównanie skuteczności trabektedyny w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi mięsakami tkanek miękkich z przerzutami. U 63 pacjentów (68%) stwierdzono występowanie działań niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia, które prowadziły do obniżenia dawki leku o 20-50% w przypadku 29 pacjentów (32%). Siedmiu (8%) pacjentów wykluczono z badania z powodu wystąpienia toksyczności podczas zastosowanego leczenia. Odnotowano następujące działania niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia: podniesiony poziom transaminazy (34 pacjentów, 37%) i neutropenia (38 pacjentów; 42%). Inne działania niepożądane, które wystąpiły w 1-2 stopniu nasilenia to: astenia, biegunka, anoreksja, gorączka. U 3 pacjentów zaobserwowano neutropenię z gorączką. Nie odnotowano przypadków śmiertelnych po zastosowaniu leczenia trabektedyną. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby, która wystąpiła u 71 pacjentów (77%).
- badanie Dileo 2010: retrospektywny przegląd baz danych: Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy; Centre Leon Berard, Lyon, and Institut Gustave Roussy, Villejuif, France, od 2000 do 2009 roku. 39 pacjentach z zaawansowanymi mięsakami maziówkowymi (*synovial sarcoma*), którzy byli leczeni w trzech europejskich ośrodkach.
- badanie Demetri 2010: badanie retrospektywne, które dotyczyło danych zebranych podczas leczenia trabektedyną w monoterapii przez ponad dziesięć lat.

Uwagi analityków:

- Badania Dileo 2010 i Demetri 2010 zostały omówione w złożonej przez podmiot odpowiedzialny analizie tylko pod kątem skuteczności, co jest niezgodne z założeniami włączenia tych badań do analizy. Mimo niskiej siły dowodów naukowych badań, autorzy deklarowali ich włączenie do oceny bezpieczeństwa stosowania Yondelisu ze względu na niewielką ilość informacji na temat trabektedyny. Badania miały uzupełniać dane na temat bezpieczeństwa stosowania substancji, a nie jej skuteczności.

5.2. Analiza ekonomiczna

W celu określenia stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (efektywności ekonomicznej) oceniono raport pt. „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania trabektedyny (Yondelis®) w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się, lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami w Polsce”, w tym wykonano wyszukiwania własne. Złożona analiza została wykonana w listopadzie 2010 roku przez firmę Centrum HTA, jej autorami są Robert Oleszko, Andrzej Goc i Paweł Kawalec. Do raportu dołączono plik Excel, który zawiera arkusze z modelem ekonomicznym oraz wpływu na budżet. Raport został zlecony i sfinansowany przez Swedish Orphan International Sp. z o.o.

Źródło: AW-18

5.2.1. Kompletność dowodów naukowych

W toku wyszukiwania przeprowadzonego przez AOTM nie odnaleziono publikacji dotyczących analiz ekonomicznych, które nie zostały uwzględnione w przedstawionej analizie.

Odnalezione przez AOTM analizy ekonomiczne [Soini 2011; Simpson 2009] zostały opisane w przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizie, ich opis znajduje się w rozdziale 5.2.3.3.

5.2.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Analiza jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych.

Należy jednocześnie podkreślić że informacje zawarte w opisie analizy nadesłanej przez podmiot odpowiedzialny dotyczące pozytywnej rekomendacji SMC nie znalazły potwierdzenia w prowadzonym procesie weryfikacji. W wyniku wyszukiwania prowadzonego w AOTM odnaleziono 3 rekomendacje SMC w odniesieniu do rozpatrywanego problemu decyzyjnego i wszystkie były negatywne.

Źródło: AW-17

5.2.3. Metodologia analizy przedstawionej przez wnioskodawcę

Celem przedstawionej analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej stosowania trabektedyny (Yondelis®) w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami przy założeniu finansowania jego stosowania w ramach proponowanego Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ „Leczenie mięsaków tkanek miękkich trabektedyną” w porównaniu do aktualnie obowiązującego finansowania w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej w warunkach polskich.

Komentarz analityka: Cel analizy nie jest do końca zgodny ze zleceniem MZ. Zlecenie dotyczyło usunięcia lub zmiany sposobu aktualnego finansowania w ramach aktualnie obowiązującego finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej. Opisany w analizie program terapeutyczny jest wyłączną inicjatywą podmiotu odpowiedzialnego i nie został ujęty w zleceniu MZ.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Przyjęty horyzont czasowy

W wariantcie podstawowym przyjęto stopy dyskontowe na poziomie

Zastosowaną techniką analityczną była

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

Ocenianym efektem zdrowotnym były

W analizie podmiotu odpowiedzialnego przeprowadzono badanie ankietowe wśród „4 ekspertów klinicznych z zakresu onkologii” w celu oszacowania takich parametrów jak na przykład rozpowszechnienie różnych schematów leczenia w populacji docelowej czy też zużycie zasobów. W dalszej części raportu ankietę ta będzie nazywana „ankietą ekspercką”. Przy czym należy zdecydowanie podkreślić, że dane z tej ankiety są trudne do zweryfikowania, gdyż podano jedynie ośrodki z których pochodzili eksperci, a nie podano ich Imion, tytułów naukowych czy nawet pełnionych funkcji. Co więcej nie podano oryginalnych ankiet, a jedynie ich wyniki. Należy wziąć pod uwagę, że dane te są nieweryfikowalne, czysto subiektywne i prawdopodobnie obciążone dużą niepewnością.

W celu oszacowania długookresowych kosztów i efektów zastosowano modelowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie dokonano określenie parametrów niepewnych i przeprowadzono dla nich jednokierunkowe analizy wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono wielokierunkową analizę wrażliwości biorącą pod uwagę dwa scenariusze (optymistyczny i pesymistyczny), które zawierały kombinacje wartości użytych w analizie jednokierunkowej.

5.2.3.1. Scenariusz podstawowy – wyniki.

Tabela 3. Wyniki analizy kosztów-efektywności w horyzoncie 5 lat z perspektywy pacjenta.

| | Trabectedyna | BSC | Różnica |
|------------------------------------|--------------|-----|---------|
| Całkowity koszt terapii (tys. PLN) | | | |
| LYG | | | |
| QALY ¹⁾ | | | |
| QALY ²⁾ | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |



5.2.3.2. Analizy wrażliwości -wyniki

Jednokierunkowa analiza wrażliwości – [redacted]



Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Tabela 4. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu I i II

| Scenariusz: | Pesymistyczny | Optymistyczny | Jednostki |
|--|---------------|---------------|-----------|
| Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów ICER | ████ | ████ | ████ |
| Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR ¹⁾ | ████ | ████ | ████ |
| Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR ²⁾ | ████ | ████ | ████ |

*Podsumowanie***5.2.3.3. Informacje z innych źródeł**

Autorzy analizy podmiotu odpowiedzialnego zidentyfikowali 2 analizy ekonomiczne, opisujące efektywność i użyteczność kosztową zastosowania trabektedyny w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami.

Simpson 2009 to publikacja opisująca analizę weryfikacyjną przeprowadzoną na zlecenie NICE dotyczącą nadesłanego do brytyjskiej agencji wniosku podmiotu odpowiedzialnego o objęcie finansowaniem trabektedyny u pacjentów z tłuszczakomięsakami nie odpowiadających lub tych u których nie można stosować dakarbazyny, etopozydu lub ifosfamidu.

Soini 2010 to publikacja opisująca analizę efektywności i użyteczności kosztów przeprowadzoną w warunkach fińskich dotyczącą analogicznego jak rozpatrywany problemu decyzyjnego.

Tabela 5. Wyniki innych analiz efektywności kosztów .

| Analiza | Kraj analizy | ICER/ ICUR | Założony w analizie próg akceptowalności |
|--------------|-----------------|--------------------------|--|
| Simpson 2009 | Wielka Brytania | 56 985 GBP/QALY | 30 000 GBP |
| Soini 2010 | Finlandia | 31 590 EUR/LYG | 50 000 EUR |
| | | 37 992 - 47 735 EUR/QALY | n/d |

Wnioski z odnalezionych analiz przeprowadzonych w innych krajach są zbliżone do wyników analizy w tym sensie, że trabektedyna oferuje większą efektywność i użyteczność, ale łączy się jednocześnie z wyższym kosztem niż opieka paliatywna (BSC). W analizie Simpson 2009 oszacowany ICUR przekracza szacunkowy próg akceptowalności. W analizie Soini 2009 oszacowany ICER jest niższy niż szacunkowy próg akceptowalności.

Należy wyraźnie zaznaczyć, iż nie można przenosić bezpośrednio wniosków z analiz ekonomicznych z innych państw na warunki polskie, gdyż zostały one przeprowadzone w oparciu o inne warunki – szczególnie w odniesieniu do kosztów i zużycia zasobów w ochronie zdrowia. Przytoczone wyniki analizy należy traktować informacyjnie.

5.3. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Yondelis® w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami w Polsce” Opracowanie zostało wykonane na zlecenie firmy przez Swedish Orphan International Sp. z o.o. w listopadzie 2010 r. przez firmę Centrum HTA. Autorami analizy są Robert Oleszko, Andrzej Goc oraz Paweł Kawalec.

Do analizy załączono model ekonomiczno-budżetowy stworzony w [REDAKTOWANE] który był dostosowany do warunków polskich.

Źródło: AW-19

5.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Analiza jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych.

Należy jednocześnie podkreślić że informacje zawarte w opisie analizy nadesłanej przez podmiot odpowiedzialny dotyczące pozytywnej rekomendacji SMC nie znalazły potwierdzenia w prowadzonym procesie weryfikacji. W wyniku wyszukiwania prowadzonego w AOTM odnaleziono 3 rekomendacje SMC w odniesieniu do rozpatrywanego problemu decyzyjnego i wszystkie były negatywne.

Źródło: AW-17

5.3.2. Metodologia analizy przedstawionej przez wnioskodawcę

Celem analizy była „ocena konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika (co zostało zdefiniowane jako Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu trabektedyny (Yondelis®) w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami przy założeniu finansowania jego stosowania w ramach proponowanego Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ „Leczenie mięsaków tkanek miękkich trabektedyną” w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki klinicznej, w której produkt leczniczy Yondelis® jest finansowany ze środków publicznych w ww. wskazaniu w ramach tzw. Katalogu chemioterapii niestandardowej w warunkach polskich”.

Komentarz analityka: Cel analizy nie jest do końca zgodny ze zleceniem MZ. Zlecenie dotyczyło usunięcia lub zmiany sposobu aktualnego finansowania w ramach aktualnie obowiązującego finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej. Opisany w analizie program terapeutyczny jest wyłączną inicjatywą podmiotu odpowiedzialnego i nie został ujęty w zleceniu MZ.

Analizę wykonano z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Horyzont [REDAKTOWANE]

Do analizy wykorzystano model o takiej samej strukturze, zawierający takie same stany i długość cyklu jak w analizie ekonomicznej. Różnicą było [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Tabela 6. Różnice pomiędzy poszczególnymi scenariuszami

| | Scenariusz istniejący | Scenariusz nowy | Scenariusz bez finansowania |
|--|------------------------------|------------------------|------------------------------------|
| Sposób finansowania trabektedyny | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Cena trabektybiny | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Udział leczenia trabektedyną w populacji docelowej (1 rok / 2 rok / 3 rok) | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹ Deklarowana przez podmiot odpowiedzialny cena w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji w ramach programu terapeutycznego.

² Na podstawie informacji producenta o ilości wydanych zgód na chemioterapię niestandardową.

³ Założenia z analizy podmiotu odpowiedzialnego podstawie oszacowań z ankiety eksperckiej

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

[Redacted]

[Redacted]

Wielkość populacji została oszacowana

[Redacted]

W ramach analizy przeprowadzono szereg jednokierunkowych analiz wrażliwości w których testowano zmiany pojedynczych parametrów na końcowy wynik.

[Redacted]

Dodatkowo przeprowadzono analizę scenariuszy

[Redacted]

5.3.3. Wyniki

5.3.3.1. Informacje z raportu

Wyniki analizy podstawowej

Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej –

| Koszty substancji czynnych: | | | | |
|---|--|--|--|--|
| Trabektedyna | | | | |
| Inna schematy chemioterapii | | | | |
| Koszty podawania substancji czynnych: | | | | |
| Koszty najlepszej opieki wspomagającej: | | | | |
| Koszty całkowite | | | | |
| Koszty substancji czynnych: | | | | |
| Trabektedyna | | | | |
| Inna schematy chemioterapii | | | | |
| Koszty podawania substancji czynnych: | | | | |
| Koszty najlepszej opieki wspomagającej: | | | | |
| Koszty całkowite | | | | |

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

| | | | |
|---|--|--|--|
| Koszty całkowite | | | |
| Koszt inkrementalny w stosunku do scenariusza istniejącego | | | |

[Redacted content]

Komentarz analityka: Analizując powyższe wyniki pamiętać o wspomnianych wcześniej zastrzeżeniach, ze szczególnym uwzględnieniem:

[Redacted content]

Wyniki analizy wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy zaobserwowano w przypadku [Redacted content]

Tabela 8. Wartości kosztu inkrementalnego dla skrajnych wartości parametrów testowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości [mln. PLN].

| Wyniki analizy wrażliwości | Dolna granica przedziału niepewności parametrów | | | Górna granica przedziału niepewności parametrów | | |
|----------------------------|---|--|--|---|--|--|
| | | | | | | |
| [Redacted] | | | | | | |
| [Redacted] | | | | | | |
| [Redacted] | | | | | | |
| [Redacted] | | | | | | |

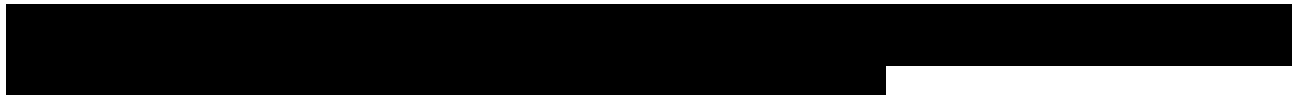
Wyniki analizy podstawowej – scenariusz minimalny

Tabela 9. Wyniki analizy dla scenariusza minimalnego [mln PLN].

| | 1 rok analizy | 2 rok analizy | 3 rok analizy |
|---|---------------|---------------|---------------|
| Scenariusz istniejący | | | |
| Koszty substancji czynnych: | | | |
| Trabektedyna | | | |
| Inna schematy chemioterapii | | | |
| Koszty podawania substancji czynnych: | | | |
| Koszty najlepszej opieki wspomagającej: | | | |
| Koszty całkowite | | | |
| Scenariusz nowy | | | |

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

| | | | |
|---|--|--|--|
| Koszty substancji czynnych: | | | |
| Trabektedyna | | | |
| Inna schematy chemioterapii | | | |
| Koszty podawania substancji czynnych: | | | |
| Koszty najlepszej opieki wspomagającej: | | | |
| Koszty całkowite | | | |
| Koszt inkrementalny w stosunku do scenariusza istniejącego | | | |
| | | | |
| Koszty całkowite | | | |
| Koszt inkrementalny w stosunku do scenariusza istniejącego | | | |



Komentarz analityka: należy pamiętać o zastrzeżeniach opisanych przy wynikach analizy podstawowej.

Wyniki analizy podstawowej – scenariusz maksymalny

Tabela 10. Wyniki analizy dla scenariusza maksymalnego [mln PLN].

| Scenariusz istniejący | | | |
|---|--|--|--|
| Koszty substancji czynnych: | | | |
| Trabektedyna | | | |
| Inna schematy chemioterapii | | | |
| Koszty podawania substancji czynnych: | | | |
| Koszty najlepszej opieki wspomagającej: | | | |
| Koszty całkowite | | | |
| | | | |
| Koszty substancji czynnych: | | | |
| Trabektedyna | | | |
| Inna schematy chemioterapii | | | |
| Koszty podawania substancji czynnych: | | | |
| Koszty najlepszej opieki wspomagającej: | | | |
| Koszty całkowite | | | |
| Koszt inkrementalny w stosunku do scenariusza istniejącego | | | |
| | | | |
| Koszty całkowite | | | |
| Koszt inkrementalny w stosunku do scenariusza istniejącego | | | |



Komentarz analityka: należy pamiętać o zastrzeżeniach opisanych przy wynikach analizy podstawowej.

5.3.3.2. Informacje na podstawie danych NFZ

Na prośbę Agencji Prezes NFZ przesłał (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0032/W/01705/TC z dnia 25.01.2011) dane kosztowe dotyczące liczby pacjentów i kosztów leczenia mięsaków (rozpoznanie ICD-10: C48 [Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej] i C49[Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich]).

Tabela 11. Koszty wykonanych świadczeń oraz liczny pacjentów dla rozpoznań ICD-10: C38 i C49 (wszystkie substancje).

| Rozpoznanie wg.ICD-10 | | | |
|-----------------------|--|--|--|
| | | | |
| C-48 | | | |
| C-49 | | | |

Tabela 12. Liczba wydanych zgód oraz koszty leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej dla rozpoznań ICD10: C48 i C49.

| Rozpoznanie wg.ICD-10 | | Substancja | 2009 | | 2010 | |
|-----------------------|---|--------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | | Liczba pacjentów | Koszt refundacji | Liczba pacjentów | Koszt refundacji |
| C-48 | Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej | Trabektydyna (Yondelis®) | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | Inne | 1 | | 1 | 1 |
| C-48.0 | Przestrzeń zaotrzewnowa | Trabektydyna (Yondelis®) | 1 | | 1 | |
| | | Inne | 1 | | 1 | |
| C-48.1 | Określona część otrzewnej | Trabektydyna (Yondelis®) | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | Inne | 1 | | 1 | 1 |
| C-48.2 | Otrzewna, nie określona | Trabektydyna (Yondelis®) | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | Inne | 1 | | 1 | 1 |
| C-48.8 | Zmiana przekraczająca granice przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej | Trabektydyna (Yondelis®) | 1 | 1 | 1 | |
| | | Inne | 1 | | 1 | 1 |
| C-49 | Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich | Trabektydyna (Yondelis®) | 1 | 1 | 1 | |
| | | Inne | 1 | | 1 | 1 |

Źródło: AW-20

5.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

W analizie aspektów etycznych i społecznych autorzy analizy zwracają uwagę na fakt, że ewentualna pozytywna decyzja odnośnie finansowania produktu leczniczego Yondelis® w ramach proponowanego Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ „Leczenie mięsaków tkanek miękkich trabektedyną”:

- spowoduje poszerzenie dostępu pacjentów do skutecznych opcji terapeutycznych w ww. wskazaniu
- nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę.
- nie powinna wpłynąć na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia.
- będzie wymagała dodatkowych kosztów z punktu widzenia płatnika.
- nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach. Nie znaleziono również aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.
- nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące tę technologię.
- należy się spodziewać dużej korzyści klinicznej wśród małej grupy pacjentów (ok. 100 pacjentów).

6. Podsumowanie

6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

W podsumowaniu analizy klinicznej podmiotu odpowiedzialnego czytamy:

„Trabektedyna jest lekiem skutecznym w terapii mięsaków tkanek miękkich u dorosłych pacjentów, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu antracyklin i ifosfamidu, lub którzy nie kwalifikują się do terapii tymi lekami. Profil bezpieczeństwa preparatu Yondelis® jest zadowalający, a działania niepożądane nie zagrażają życiu i nie wykazują dużego nasilenia. Uzyskane wyniki wskazują na potencjalną kliniczną użyteczność trabektedyny w leczeniu mięsaków tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego..”


W podsumowaniu analizy ekonomicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny zwrócono uwagę na:

- Trabektedyna to pierwsza od 20 lat nowa zarejestrowana opcja terapeutyczna u chorych na mięsaki tkanek miękkich inne niż GIST i DFSP.
- Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona schorzeń ultrarzadkich. Preparat Yondelis® spełnia warunki wymagane do uznania go za lek kwalifikowany jako sierocy.
- Zastosowanie trabektedyny zalecane jest w wytycznych klinicznych PUO i ESMO
- Stosowanie trabektedyny w omawianym wskazaniu jest rekomendowane przez europejskie agencje oceny technologii medycznych. NICE , SMC.

Źródło: AW-18

6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tabela 13. Argumenty za i przeciw finansowaniu trabektedyny ze środków publicznych wg. stanowisk eksperckich

| Stanowisko eksperckie | Wnioskowana technologia: <u>powinna</u> być finansowana ze środków publicznych ponieważ | Wnioskowana technologia <u>nie powinna</u> być finansowana ze środków publicznych ponieważ |
|---|---|---|
|  | <p>Finansowanie ze środków publicznych trabektedyny (Yondelis®) – stosowanej w zaawansowanych mięsakach tkanek miękkich po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem antracyklin i ifosfamidu – może być rozważane jedynie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego z wykorzystaniem określonych kryteriów kwalifikacji wybranych chorych z rozpoznaniem wyłącznie tłuszczakomięsa lub mięsaka gładkokomórkowego pod warunkiem uzyskania pozytywnego wyniku porównawcze analizy korzyści wobec kosztów.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Brak badań z porównaniem trabektedyny i innej metody drugiej linii leczenia (dostępne jedynie wyniki badania II fazy z losowym porównaniem różnych schematów stosowania trabektedyny oraz kilki niewielkich badań prospektywnych bez losowego doboru chorych), co wynika w znacznym stopniu z niewielkiej liczebności populacji chorych z rozpoznaniem tłuszczakomięsa i mięsaka gładkokomórkowego); • Niski wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w dotychczasowych badaniach (poniżej 10%); • Niski odsetek chorych bez objawów progresji choroby (poniżej 4 miesięcy); • Stosunkowo niewielką różnicę między medianą czasu trwania odpowiedzi i medianą czasu całkowitego przeżycia (około 9-12 miesięcy); • Brak porównania wskaźników jakości życia chorych otrzymujących trabektedynę i poddawanych innemu leczeniu (w tym najlepsze postępowanie objawowe); • Dość częste występowanie niepożądanych |

| | | |
|--|---|--|
| | | <p>działań w zakresie układu krwiotwórczego (szczególnie neutropenia), co jest – przynajmniej częściowo – związane ze stosowaniem trabektedyny u chorych po wcześniejszej chemioterapii i zmniejszoną rezerwą szpikową.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ograniczenie możliwości stosowania trabektedyny u chorych z nieprawidłowymi wskaźnikami czynności nerek i/lub wątroby, co może dotyczyć chorych poddawanych wcześniej chemioterapii |
| | <ul style="list-style-type: none"> Lek jest zarejestrowany w/w terapii, a brak danych innych standardowych, aktywnych leków w mięsakach tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i/lb ifosfamidem W badaniach z losowym doбором chorych i nierandomizowanych wykazano, że chorzy z nieresekcyjnymi/przerzutowymi zmianami chorobowymi w analizowanych podtypach miesaków po niepowodzeniu standardową chemioterapią wykazują istotnie dłuższe przeżycia w porównaniu z danymi historycznymi. Szczególność aktywności trabektedyny wykazano w leczeniu chorych na liposarcoma myxoides. | <ul style="list-style-type: none"> Nie powinno finansować się ze środków publicznych leczenia trabektedyną chorych ze wszystkimi typami histologicznymi mięsaków tkanek miękkich (MTM), ale należy ograniczyć wskazania lecznicze finansowane ze środków publicznych do rozpoznac zaawansowanych mtm, na których głównie opierały się dane dotyczące jej skuteczności (LPS, LMS, SaSy) Drugim problemem do rozważenia jest efektywność kosztowa terapii trabektedyną, która w niektórych przypadkach (poprzez powodowanie długotrwałej stabilizacji) musi być stosowana przewlekłe do progresji lub nietolerancji. Obecne koszty terapii są nieakceptowane i dla ograniczenia można zastosować rozwiązanie przyjęte przez agencję NICE w Wielkiej Brytanii, że finansowanie ze środków publicznych jest jedynie 5 pierwszych cykli terapii, a kolejne, jeżeli wymaga tego terapia chorego finansowane są przez firmę farmaceutyczną. |
| | Wysoka skuteczność leku w wybranych przypadkach niektórych typów mięsaków | (brak) |
| | <ul style="list-style-type: none"> Lek jest zarejestrowany w krajach Unii. W zaawansowanych mięsakach tkanek miękkich brak skutecznych leków tzw. Drugiej linii po wyczerpaniu odpowiedzi na antracykliny i/lub ifosfamidzie lub w przypadku oporności na w/w leki. W badaniach klinicznych II fazy wykazano pomimo relatywnie niskiej odpowiedzi, długotrwałą kontrolę procesu nowotworowego z wpływem na ogólne przeżycie po niepowodzeniu pierwszej linii. Szczególność aktywności trabektedyny wykazano w leczeniu chorych na linozarcoma myxoides | <p>Nie powinno finansować się wszystkich typów mięsaków tkanek miękkich, należy ograniczyć wskazania lecznicze do tych typów mięsaków u których uzyskano największą korzyść tj (liposarcoma myxoides, leiomyosarcoma) z odpowiednim doбором chorych przede wszystkim z wydolnością wg WHO =0</p> <p>Drugim problemem jest efektywność kosztowa terapii trabektedyną, którą należałoby rozwiązać poprzez współfinansowanie przez firmę farmaceutyczną.</p> |

Źródło: AW-3; AW-4; AW-5; AW-6

6.3. Stanowiska własne ekspertów:

Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej – prof. dr hab. Maciej Krzakowski

Finansowanie trabektedyny ze środków publicznych może dotyczyć dorosłych chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich (tłuszczakomięsak lub mięsak gładkokomórkowy) w ramach terapeutycznego programu, u których:

- Wcześniej stosowano chemioterapię z udziałem antracyklin i isofosfamidu (monoterapii lub wielolekowe schematy);

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

- Uzyskano korzyści z wcześniejszej chemioterapii i następnie doszło do progresji choroby;
- Wykluczono możliwość miejscowego leczenia o charakterze paliatywnym;
- Istnieje możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie;
- Wiek jest poniżej 18 roku życia;
- Stan sprawności jest zadowalający (stopnie 0-1 wg. klasyfikacji WHO-Zuborda)
- Nie występują przetrwałe działania niepożądane wcześniejszego leczenia (chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia)
- Wartości wskaźników czynności układu krwiotwórczego oraz nerek i wątroby są prawidłowe,

Rokowanie chorych z nieresekcyjnymi mięsakami tkanek miękkich jest złe pomimo stosowania standardowej chemioterapii pierwszych linii opartej na antracyklinach i ifosfamidzie; z medianą przeżyć wynoszącą od 8 do 13 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii pierwszej linii, a 6 miesięcy po niepowodzeniu standardowej chemioterapii. Dane przeżyć chorych leczonych trabektydyną w analizowanych podtypach mięsaków wykazują istotnie dłuższe przeżycia z medianą sięgającą 14 miesięcy. Jest to pierwsza od 20 lat nowa zarejestrowana opcja terapeutyczna u chorych na miesaki tkanek miękkich inne niż GIST i DFSP. Ponieważ dostępne dane opierają się głównie na aktywności trabektydyny w liposarcoma (LPS), leiomyosarcoma (LMS) i sarkoma synoviale (SaSy) należy ograniczyć finansowanie jedynie do chorych z tymi rozpoznaniem. W piśmiennictwie dostępne są tylko pojedyncze przypadki uzyskania korzyści klinicznych z leczenia a trabektydyną w rozpoznaniach mięsaków tkanek miękkich innych niż LPS, LMS i SaSy. Proponuję aby trabektydynę (w dawce 1,5 mg/m² we wlewie dożylnym 24-godzinny w odstępach czasu co 3 tygodnie) stosować zgodnie z wynikami przeprowadzonych badań w terapii 3 linii w wymienionych wcześniej wybranych nowotworach, z wyjątkiem liposarcoma myxoides/round cell (gdzie stwierdzono jej wyjątkową skuteczność). Nie należy rekomendować tego leku do terapii kolejnych linii, gdyż tam dowody na jej skuteczność w świetle prowadzonych badań są nikłe. Leczenie to musi być prowadzone u chorych w dobrym stanie ogólnym (stan sprawności według WHO 0-1). Brak skumulowanej toksyczności powoduje, że lek ten można stosować długotrwale do progresji choroby, co oznacza w wybranych przypadkach znaczne koszty. W związku z tym proponuję, wzorem agencji NICE finansować terapię trabektydyną ze środków publicznych jedynie przez pięć pierwszych cykli terapii, a następne cykle u chorych wymagających kontynuacji leczenia (do progresji lub nieakceptowanej nietolerancji) mogą być finansowane przez producenta leku.

Wysoka skuteczność leku w niektórych typach mięsaka.

Miesaki tkanek miękkich są stosunkowo rzadkimi nowotworami, u około 30-50% pacjentów obserwuje się nawroty i rozszerzenie procesu nowotworowego, pomimo pierwotnego optymalnego leczenia loko-regionalnego. Doxorubicyna i/lub ifosfamid są właściwie jedynymi w miarę skutecznymi cytostatykami stosowanymi od 20 lat w terapii systemowej. Rokowanie chorych z nieresekcyjnymi mięsakami tkanek miękkich jest złe; z medianą przeżyć wynoszącą od 8 do 13 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii pierwszej linii, a 6 miesięcy po niepowodzeniu standardowej chemioterapii. Obserwowana odpowiedź na innego rodzaju cytostatyki nie przekracza 20%. Trabektydyna jest perwazą od 20 lat nową zarejestrowaną skuteczną opcją terapeutyczną u chorych na miesaki tkanek miękkich, odpowiedź obiektywną jaką otrzymywano po jej zastosowaniu przekracza 40%, po niepowodzeniu leczenia doxorubicyną i/lub ifosfamidem. Ponieważ dostępne dane opierają się głównie na aktywności trabektydyny w LPS, LMS i SaSy należy ograniczyć finansowanie jedynie do chorych z tymi rozpoznaniem. Na podstawie analizy badania prowadzonego przez EORTC (Le Cesane 2005) zaleca się podawanie trabektydyny w dawce 1,5 mg/m² we wlewie dożylnym 24-godzinny w odstępach co 3 tygodnie po pierwotnym leczeniu doxorubicyną i/lub ifosfamidem, a więc w drugiej lub trzeciej linii. W drugiej linii w liposarcoma myxoides. Nie należy rekomendować tego leku do terapii kolejnych linii (brak danych z przeprowadzonych badań na ten temat). Istotnym założeniem jest kwalifikowanie chorych do tego typu terapii w dobrym stanie ogólnym (stan sprawności według WHO 0-1). Z

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

opisywanych najczęściej toksyczności były to mielotoksyczności, toksyczności hepatologiczne ale wszystkie kontrolowane. Brak skumulowanej toksyczności powoduje, że lek ten można stosować długotrwale do progresji choroby, co oznacza w wybranych przypadkach znaczne koszty. W związku z tym proponuję, współfinansowanie przez producenta leku

Źródło: AW-3; AW-4; AW-5; AW-6

6.4. Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej

Analiza efektywności klinicznej.

Mięsaki tkanek miękkich stanowią rzadką grupę nowotworów wywodzących się z mezodermy oraz znacznie rzadziej z ektodermy. Obejmują wszystkie nienabłonkowe nowotwory tkanek miękkich z wyłączeniem tkanki glicyjowej.

Ocenia się, że występują z częstością 1,5-2 przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. Liczba pacjentów z mięsakami tkanek miękkich jest niska, jest to choroba rzadka. 30 maja 2001 roku preparat Yondelis® stosowany we wskazaniu obejmującym mięsaki tkanek miękkich został uznany przez COMP za tzw. lek sierocy. Preparat Yondelis został zatem dopuszczony do obrotu w tzw. „wyjątkowych okolicznościach”, bez uzyskania pełnych informacji na temat ocenianej technologii medycznej. Ten typ rejestracji wiąże się też z faktem, że skuteczność działania leku nie musi być potwierdzona na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych.

Analiza efektywności klinicznej została opracowana pod kątem oceny efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) preparatu trabektedyna (Yondelis®), stosowanego w leczeniu pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których nie powiodło się leczenie z zastosowaniem antracyklin i ifosfamid lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie udało się zidentyfikować badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie zarówno porównania bezpośredniego, jak i pośredniego ze względu na brak alternatywnego względem trabektedyny komparatora. W związku z powyższym odnaleziono wszystkie możliwe do zidentyfikowania dane w zakresie efektywności klinicznej trabektedyny jako II lub kolejnej linii terapii we wskazaniu obejmującym mięsaki tkanek miękkich oraz przedstawiono ich wyniki.

Populację w niniejszej analizie zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Yondelis® stanowili dorośli pacjenci z mięsakami tkanek miękkich, u których nie powiodło się leczenie z zastosowaniem antracyklin i ifosfamid, lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami. W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy (badanie otrzymało 2 punkty w skali Jadad) omawianą populację stanowili pacjenci z tłuszczakomięsakami (*liposarcoma*) oraz mięsakami gładkokomórkowymi (*leiomyosarcoma*). W nierandomizowanych badaniach klinicznych II fazy omawianą populację stanowili pacjenci z zaawansowanymi/przerzutowymi mięsakami tkanek miękkich.

Główne badanie włączone do analizy było badaniem randomizowanym (zastosowano randomizację blokową), typu otwartego, w którym porównywano 2 różne dawki trabektedyny. Pacjenci w grupie badanej otrzymywali trabektedynę w dawce 1,5mg/m² podawanej w postaci 24-godzinnej wlewu dożylnego raz na 3 tygodnie oraz w grupie kontrolnej, pacjenci otrzymywali trabektedynę w dawce 0,58mg/m² w postaci 3-godzinnej wlewu każdego tygodnia przez 3 tygodnie w 4-tygodniowym cyklu podania. Wyniki niniejszego

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

badania klinicznego były podstawą rejestracji preparatu Yondelis® w terapii zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. Uzyskane wyniki sugerują, iż trabektedyna może być skuteczna w populacji pacjentów z mięsakami tkanek miękkich opornymi na leczenie antracyklinami i ifosfamidem, lub pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami. Należy jednak pamiętać, iż całkowite potwierdzenie skuteczności tej substancji aktywnej nastąpi dopiero po przeprowadzeniu randomizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie trabektedyny względem innych alternatywnych substancji czynnych, braku leczenia przyczynowego lub podania placebo. Profil bezpieczeństwa trabektedyny oceniony w badaniu jest akceptowalny. Jednak istotnym jest przeprowadzenie większego badania klinicznego, z dłuższym czasem obserwacji w celu oceny toksyczności trabektedyny, tzn. czy lek ten wykazuje znaczną toksyczność przy długim stosowaniu.

Ocenianymi parametrami efektywności klinicznej były:

- czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)
- czas wolny od progresji choroby (*Progression-free survival*, PFS)
- czas przeżycia całkowitego (OS),
- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie
- zgony (spowodowane: działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem, wystąpieniem progresji choroby, innymi przyczynami)
- profil bezpieczeństwa.

W ramach oceny bezpieczeństwa brano pod uwagę ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych (niehematologicznych, hematologicznych i ocenianych metodami biochemicznymi) oraz zgony spowodowane działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem.

Wyniki:

Zastosowanie trabektedyny w dawce 1,5 mg/m² w postaci 24-godzinnej wlewu dożylnego raz na 3 tygodnie w porównaniu do stosowania jej w dawce 0,58 mg/m² w postaci 3-godzinnej wlewu podawanego przez 3 tygodnie, w trakcie 4-tygodniowego cyklu wiąże się z uzyskaniem statystycznie istotnych korzyści klinicznych takich, jak:

- wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby

Tabela xxx. Mediana i hazard względny czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP) w badaniu ET743 STS 201

| I rzędowy punkt końcowy | q3wk 24-h: (N=136) | qwk 3-h: (N=134) | HR (95% CI) | wartość p |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|-----------|
| TTP mediana (miesiące) /niezależna ocena – IR/ | 3,7 | 2,3 | 0,734 (0,554–0,974) | p=0,0302 |

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

| | | | | |
|--|-----|-----|------------------------|----------|
| TTP mediana (miesiące) /ocena badaczy - IA/ | 4,2 | 2,5 | 0,668 (0,506–0,883) | p=0,0046 |
|--|-----|-----|------------------------|----------|

- wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby

Tabela xxx. Mediana i hazard względny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby

| II rzędowy punkt końcowy | q3wk 24-h: (N=136) | qwk 3-h: (N=134) | HR (95% CI) | wartość p |
|---------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|-----------|
| PFS mediana (miesiące) | 3,3 | 2,3 | 0,755 (0,574–0,992) | p=0,0418 |

- wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie

oraz korzyści klinicznych, które nie wykazały istotności statystycznej:

- braku odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST,
- czasu przeżycia całkowitego

Tabela xxx. Mediana i hazard względny czasu przeżycia całkowitego

| II rzędowy punkt końcowy | q3wk 24-h: (N=136) | qwk 3-h: (N=134) | HR (95% CI) | wartość p |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|-----------|
| OS mediana (miesiące) /ocena badaczy –IA/ Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. | 13,9 | 11,8 | 0,843 (0,653–1,090) | p=0,1920 |
| OS – mediana (miesiące) | 13,8 | 11,8 | 0,823 (nie podano) | p=0,1984 |

Należy podkreślić, że możliwości wnioskowania istotności statycznej i klinicznej w przypadku omawianej opcji terapeutycznej wiążą się ze znacznym ograniczeniem, m.in. ze względu na brak grupy kontrolnej. Istotny jest również fakt, iż mięsaki tkanek miękkich wykazują dużą heterogeniczność typów histologicznych.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowaniem trabektedyny w badaniu rejestracyjnym były działania niepożądane ≤ 2 stopnia nasilenia (96,9%), które wystąpiły u 75,8% leczonych pacjentów.

Ogółem 12 pacjentów (4,6%) przerwało leczenie z uwagi na fakt wystąpienia u nich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. W grupie q3wk 24-h 8 pacjentów (6,2%), a w grupie qwk 3-h 4 pacjentów (3,1%) zrezygnowało z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia u nich działań niepożądanych wynikających z podania trabektedyny.

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

Odsetek pacjentów, którzy wymagali hospitalizacji w związku z wystąpieniem u nich działań niepożądanych będących konsekwencją zastosowanego leczenia, wyniósł ogółem 5% (13 osób). W grupie q3wk 24-h hospitalizowanych było 7 osób (5,4%), a w grupie qwk 3-h 6 osób (4,6%).

Zgon w wyniku zastosowanego leczenia wystąpił u 3,1% pacjentów w grupie q3wk 24-h oraz 2,3% pacjentów w grupie qwk 3-h.

Działania niepożądane występujące w 3/4 stopniu wg. CTC to objawy ogólne (nudności, wymioty, zmęczenie, osłabienie) oraz działania hematologiczne (głównie neutropenia, z mniejszą częstością anemia, trombocytopenia) oraz odchylenia w badaniach laboratoryjnych (głównie wzrost transaminaz wątrobowych). Działania niepożądane ustępowały po redukcji lub zaprzestaniu leczenia. Nie obserwowano kumulacji toksyczności wraz z kolejnymi cyklami leczenia.

Uwagi analityków do przedstawionej oceny efektywności klinicznej:

- Dodowy naukowe dotyczące skuteczności klinicznej trabektedyny pochodzą z ograniczonych źródeł. Przedstawiono tylko 1 badanie ET743 STS 201 . Jest to badanie II fazy z małą populacją (N= 270), gdzie porównywano dwa schematy stosowania. Skuteczność oceniano na wąskiej grupie mięsaków (liposarcoma i leiomyosarkoma). Dane uzupełniające pochodzą z 3 badań o ograniczonej jakości dowodów naukowych (badania nierandomizowane, niezaślepienie, jednoramienne, część z nich to analizy retrospektywne).
- Trudno jest interpretować wyniki powyższego badania, ponieważ nie ma badań pokazujących wyniki u pacjentów leczonych trabektedynę w porównaniu z pacjentami, którym podaje się BSC lub inne terapie stosowane przy takim zaawansowaniu choroby.
- Najważniejsze dowody włączone do analizy mówią tylko o 2 typach mięsaków (liposarcoma i leiomyosarcoma), nie ma danych dotyczących innych typów. Badania o niższej randze dowodów, gdzie podawano trabektedynę w innych typach mięsaków sugerują dużo niższą skuteczność tej substancji w ich leczeniu. W ChPL nie ma ograniczenia podawania trabektedyny do wymienionych powyższe 2 typów mięsaków.
- Badanie II fazy, na podstawie którego zarejestrowano Yondelis obejmowało pacjentów w dobrym stanie klinicznym (stopień sprawności ECOG 0 i 1). Do tej pory istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące skuteczności trabektedyny w praktyce klinicznej, gdzie można się spodziewać pacjentów w gorszym stanie klinicznym.
- W ocenie SMC, szkockiej agencji HTA, zwrócono uwagę na fakt, że bardzo wyraźnie wskazywany przez podmiot odpowiedzialny sposób podawania trabektedyny (dojście centralne) stanowi utrudnienie przy podawaniu tego leku. Podkreśla się, że dożylnie podawanie leku wiąże się może z poważnymi miejscowymi działaniami niepożądanymi, dlatego nie należy w ten sposób podawać trabektedyny.

Analiza ekonomiczna

w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich

[Redacted text block]

Analiza wpływu na budżet

[Redacted text block]

7. Załączniki

- AW-1. Zlecenie MZ
- AW-2. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Yondelis
- AW-3. Stanowisko eksperckie - [REDACTED]
- AW-4. Stanowisko eksperckie - [REDACTED]
- AW-5. Stanowisko eksperckie - [REDACTED]
- AW-6. Stanowisko eksperckie - [REDACTED]
- AW-7. Projekt programu terapeutycznego przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny
- AW-8. Wytyczne kliniczne dot. miejsca trabektedyny w chemioterapii mięsaków – Polska Unia Onkologii
- AW-9. Wytyczne kliniczne dot. miejsca trabektedyny w chemioterapii mięsaków – European Society of Medical Oncology (ESMO)
- AW-10. Rekomendacja ws. Finansowania ze środków publicznych - Francja - La Haute Autorité de santé (HAS), 2008
- AW-11. Rekomendacja ws. Finansowania ze środków publicznych - Wielka Brytania, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010
- AW-12. Rekomendacja ws. Finansowania ze środków publicznych - Szkocja - Scottish Medicines Consortium (SMC), 2008a
- AW-13. Rekomendacja ws. Finansowania ze środków publicznych - Szkocja - Scottish Medicines Consortium (SMC), 2008b
- AW-14. Rekomendacja ws. Finansowania ze środków publicznych - Szkocja - Scottish Medicines Consortium (SMC), 2010
- AW-15. Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie preparatu Yondelis® (trabektedyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami.
- AW-16. Przegląd systematyczny badań klinicznych. Analiza kliniczna stosowania preparatu Yondelis® (trabektedyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się, lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami.
- AW-17. Formularz oceny zgodności z wytycznymi
- AW-18. Robert Oleszko, Andrzej Goc i Paweł Kawalec, „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania trabektedyny (Yondelis®) w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się, lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami w Polsce” Centrum HTA listopad 2010, Kraków
- AW-19. Robert Oleszko, Andrzej Goc oraz Paweł Kawalec „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Yondelis® w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami w Polsce” Centrum HTA listopad 2010, Kraków

- AW-20. Pismo NFZ przekazujące dane kosztowe.
- AW-21. Rekomendacja ws. Finansowania ze środków publicznych - Walia - All Wales Medicines Strategy Group 2008
- AW-22. Strategia wyszukiwania badań klinicznych.
- AW-23. Pismo MZ ze zgodą na przesunięcie terminu oceny.
- AW-24. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M i wsp.: Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 1;27(25):4188-96. Epub 2009 Aug 3.
- AW-25. Le Cesne A., Blay JY., Judson I., i wsp. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 20;23(3):576-84.
- AW-26. Garcia-Carbonero R., Supko JG., Manola J., i wsp. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 Apr 15;22(8):1480-90.
- AW-27. Yovine A., Riofrio M., Blay JY., i wsp. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 1;22(5):890-9.

8. Piśmiennictwo

| | |
|-----------------------|--|
| Soini 2011 | Soini E J, Garcia San Andreas B, Joensuu T. Trabectedin in the treatment of metastatic soft tissue sarcoma: cost-effectiveness, cost-utility and value of information. <i>Annals of Oncology</i> 22: 215–223, 2011 |
| Simpson 2009 | Simpson E L, Rafia R, Stevenson M D, Papaioannou D. Trabectedin for the treatment of advanced metastatic soft tissue sarcoma - Evidence Review Group's Report. School of Health and Related Research (SchARR), The University of Sheffield. 2009. |
| 'ET743 STS 201 | Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M i wsp.: Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Sep 1;27(25):4188-96. Epub 2009 Aug 3. |
| | Demetri GD, Schuetze S, Le Cesne A i wsp.: Impact of independent review on efficacy outcomes in a randomised multicenter trial of trabectedin given by two dosing regimens in patients (pts) with progressing leiomyosarcomas or liposarcomas (Lsarcomas). <i>European Journal of Cancer Supplements</i> 2007, Vol 5 No 4, Page 401. |
| | Morgan JA, Le Cesne A, Chawla S i wsp.: Yondelis Sarcoma Study Group <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2007. Yondelis STA submission 2nd March 2009 Page 19 of 133. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement). |
| | Le Cesne A, von Mehren M, Chawla S i wsp.: Assessing the clinical impact of trabectedin in patients with leiomyosarcomas or liposarcomas (L-sarcomas) progressing despite prior conventional chemotherapy: clinical benefit rate, growth modulation index and tumour variation as parameters of treatment efficacy in a randomised international trial of two trabectedin dosing regimens. <i>European Journal of Cancer</i> 2007 Vol 5. No 4. Suppl (ECCO 14): Poster 7511, page 405. |
| | Chawla S, Casali PG, von Mehren A i wsp.: Clinical tolerability of trabectedin administered by two different schedules (weekly for 3 of 4 weeks vs. q3 weeks) in patients with advanced/metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma (L-sarcomas) progressing despite prior treatment with at least anthracycline and ifosfamide. <i>European Journal of Cancer</i> 2007 Vol 5. No 4. Suppl (ECCO 14): Poster 7517, page 407. |
| | Demetri GD: Optimizing outcomes with trabectedin in soft tissue sarcoma 2008. www.esmo.org , sierpień 2010. |
| EORTC STBSG | van Oosterom A, Mouridsen H, Nielsen O et al.: Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. <i>Eur J Cancer</i> 2002; 38: 2397–2406. |
| | Nielsen O, Judson I, van Hoesel Q et al.: Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. <i>Eur J Cancer</i> 2000; 36: 61–67. |
| Le Cesne 2005 | Le Cesne A., Blay JY., Judson I., i wsp. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2005 Jan 20;23(3):576-84. |
| Garcia-Carbonero 2004 | Garcia-Carbonero R., Supko JG., Manola J., i wsp. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. <i>J Clin Oncol.</i> 2004 Apr 15;22(8):1480-90. |
| Yovine 2004 | Yovine A., Rofrio M., Blay JY., i wsp. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. <i>J Clin Oncol.</i> 2004 Mar 1;22(5):890-9. |