



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu
wieloogniskowy mięsak naczyniowy
kości (ICD-10: C41)**

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

OT.422.1.2020

Data ukończenia: 22 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Merck Sharp & Dohme B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Merck Sharp & Dohme B.V.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Sharp & Dohme B.V.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AS	męsak naczyniowy/ naczyniakomięsak (ang. angiosarcoma)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
cAS	skórna postać mięsaka naczyniowego/ naczyniakomięsaka (ang. cutaneus angiosarcoma)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ESMO	European Society For Medical Oncology
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PEM	pembrolizumab
PHA	pierwotny mięsak naczyniowy wątroby (ang. primary hepatic angiosarcoma)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art.2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
XP	xeroderma pigmentosum – skóra pergaminowa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1 Problem zdrowotny.....	10
4.2 Technologia oceniana	12
4.2.1 Charakterystyka ocenianej technologii	12
4.2.2 Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego.....	13
5. Istotność stanu klinicznego	15
6. Efektywność kliniczna i praktyczna	16
4.3 Przegląd systematyczny Agencji.....	16
4.3.1 Opis metodyki przeglądu systematycznego	16
4.3.2 Wyniki przeglądu systematycznego.....	17
4.4 Opisy i wyniki badań włączonych do przeglądu	18
4.4.1 Skuteczność i bezpieczeństwo	18
4.4.2 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	20
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	21
8. Konkurencyjność cenowa	23
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	24
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	25
11. Piśmiennictwo	27
12. Załączniki.....	28
12.1 Strategie wyszukiwania publikacji	28

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

03.01.2020 r., PLD.46434.6609.2019.AK

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 25 mg/ml, 4ml

Wskazanie:

- wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41)
-

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** – koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** – koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- XXXXXXXXXX
-

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 25 mg/ml, 4ml, we wskazaniu: wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z dodatkowymi uwagami ze zlecenia, wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z wieloogniskowym mięsakiem naczyniowym kości (ICD-10: C41), u którego dotychczasowe leczenie polegało na podaniu paklitakselu. Obecnie chory przyjmuje denosumab w celu zapobiegania zdarzeniom kostnym.

Zgodnie z bardziej szczegółowymi informacjami otrzymanymi od lekarza prowadzącego, terapia wnioskowana jest dla 36-letniej pacjentki, która z powodu rozpoznania wskazanego powyżej miała zastosowaną chemioterapię metronoliczną paklitakselem (7 podań do końca września 2019) wstrzymaną z powodu progresji choroby stwierdzonej w obrazowaniu radiologicznym pod koniec listopada 2019 roku. Pacjentka, do ok. połowy grudnia 2019 roku, przeszła również radioterapię paliatywną kości kręgowi piersiowych, lędźwiowych i krzyżowych kręgosłupa, a także obu stawów biodrowych. Ze względu na utrzymującą się małopłytkowość rzędu około 50 tys./mm³, lekarz wskazał na brak możliwości wdrożenia u chorej skutecznej i bezpiecznej technologii stosowanej w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, poza podawaniem denosumabu w celu zapobiegania zdarzeniom kostnym.

Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w rozpatrywanym wskazaniu. Nie był również dotychczas w tym wskazaniu poddawany analizie przez Agencję.

Problem zdrowotny

Mięsak naczyniowy kości, inaczej naczyniakomięsak kości, według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia, jest pierwotnym naczyniopochodnym nowotworem złośliwym kości. Naczyniopochodne nowotwory złośliwe – angiosarkoma – to z kolei nowotwory pochodzenia mezenchymalnego, charakteryzujące się obecnością szybkodzielących się, obszernie infiltrujących, anaplastycznych komórek pochodzących z naczyń krwionośnych.

Mięsaki naczyniowe kości (angiosarkoma kości – ASk) występują głównie w długich kościach tubularnych, najczęściej w kości ramiennej, udowej oraz piszczelowej, chociaż inne lokalizacje kostne są również możliwe, w tym w 1/3 przypadków stwierdza się wieloogniskowość. Charakteryzują się wysoką nawracalnością, ryzyko zajęcia węzłów chłonnych i pojawienia się przerzutów odległych jest wysokie. Ankietowani przez Agencję eksperci wskazali, że rokowania dla pacjentów cierpiących na zaawansowanego naczyniakomięsaka kości są złe, a rocznie rozpoznaje się w Polsce od mniej niż jednego do maksymalnie 5 przypadków tej choroby.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W toku przeprowadzonego przez analityka Agencji przeglądu systematycznego **nie wyszukano żadnych doniesień spełniających kryteria włączenia w odniesieniu do leczenia pembrolizumabem naczyniakomięsaków kości**. Wobec powyższego zdecydowano o włączeniu, jako **dowodów pośrednich**, publikacji opisujących pojedyncze przypadki lub serie przypadków zastosowania PEM w leczeniu naczyniakomięsaków innych struktur anatomicznych. Analizując je należy mieć na uwadze **ograniczoną możliwość wnioskowania** o skuteczności leczenia PEM rozpatrywanego w niniejszym opracowaniu schorzenia.

Ostatecznie, do przeglądu systematycznego Agencji włączono następujące publikacje służące jako **dowody pośrednie**:

- Florou 2019 – retrospektywna analiza 7 przypadków naczyniakomięsaka, w tym 5 skóry (cAS), 1 pierwotnego piersi i 1 piersi związanego z radioterapią. 3 pacjentów z cAS oraz 2 pacjentki z AS piersi stosowało PEM jako kolejną linię leczenia, przy czym pacjentka z pierwotną AS piersi przyjmowała PEM w skojarzeniu z aksytynibem.
- Hamacher 2018 i Sindhu 2017 – 2 analizy 2 pojedynczych przypadków pacjentów z cAS leczonych PEM jako kolejną linię leczenia.

Dodatkowo, jako dowody o mniejszej sile włączono: jeden opis przypadku cAS wtórnej do xeroderma pigmentosum leczonej PEM: Moonen 2019 oraz jeden przypadek wątrobowej postaci AS leczonej skojarzeniem, w ramach którego stosowany był PEM: Qiao 2017. Włączono również publikację Doyle 2019, w której opisywano badania molekularne w mięsakiach, i w której przedstawiono, jako jeden z wielu, przypadek jednego pacjenta z rozpoznaniem podobnym do AS, opisanym jako „likely angiosarcoma”, leczonego PEM.

Włączone opisy serii lub pojedynczych parzypadków przedstawiały informacje o łącznie pięciu pacjentach cierpiących na skórny postać naczyniakomięśaka (cAS) oraz dwóch na naczyniakomięśaka piersi: jeden pierwotny, jeden wtórny (tj. związany z radioterapią). Wszystkie osoby w momencie włączenia pembrolizumabu były w stadium zaawansowania choroby (wielogniskowość lub przerzuty) po intensywnym przeleczeniu, głównie farmakologicznym. Wśród wcześniejszych, przed PEM, substancji leczniczych stosowane były m.in. paklitaksel, gemcytabina, doksorubicyna, czy pazopanib. Pięciu pacjentów: 4 z cAS i 1 z AS piersi związaną z radioterapią, uzyskali częściową odpowiedź na leczenie. Jeden pacjent z cAS nie miał określonej wprost odpowiedzi na leczenie, w jego przypadku podano natomiast, że po 10 cyklach PEM doszło do całkowitego wygojenia się zmian skórnych, dzięki czemu nie było konieczne podawanie przetoczeń KCz i środków przeciwbólowych z powodu wcześniejszego owrzodzenia tych zmian. Jedna pacjentka z pierwotnym naczyniakomięśakiem piersi leczona skojarzeniem PEM z aktytynibem miała progresję choroby.

W przypadku 5 pacjentów nie podano informacji o przeprowadzeniu oznaczenia w kierunku PD-1/ PD-L1/PD-L2, z czego 4 miało odpowiedź częściową na PEM, a 1 progresję choroby. Dla dwóch pacjentów oznaczenie przeprowadzono wykazując poziomy PD-L1>5% i 10% i byli to pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie.

Dane o bezpieczeństwie PEM były ograniczone – z podanych istotniejszych informacji wiadomo, że jeden pacjent rozwinął immunologiczne zapalenie wątroby, które spowodowało wstrzymanie podawania PEM oraz stosowanie zmniejszanych dawek prednisonu.

Zauważyć przy tym należy, że w odniesieniu do pacjentek z AS piersi należy zachować ostrożność interpretacyjną ze względu na: rozwinięcie AS związanej z radioterapią u jednej z nich, a więc pojawieniem się AS niejako wtórnie do radioterapii, która predysponuje do rozwoju zmian nowotworowych, oraz stosowaniem PEM w skojarzeniu z innym lekiem u drugiej, zatem trudnością w ocenie efektywności samego PEM.

W odniesieniu do dowodów o tzw. mniejszej sile, jeden przypadek cAS wtórnej do XP (PD-L1: 60%) oraz jeden przypadek wątrobowej postaci AS (PD-1: 0%, PD-L1: 0%) pozytywnie odpowiedziały na leczenie. Pacjent z „likely angiosarcoma” (PD-L1: 0%), po podaniu PEM w ramach 2 linii leczenia, zmarł. Publikacje o cAS w przebiegu XP oraz postaci wątrobowej AS podają, że PEM był dobrze tolerowany bez istotniejszych efektów ubocznych, brak danych o bezpieczeństwie PEM w przypadku pacjenta z „likely angiosarcoma”.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek, nie zawiera się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ankietowani przez Agencję eksperci w większości (2/3) nie wypowiedzieli się pozytywnie o relacji korzyści do ryzyka stosowania ocenianej technologii, w tym jeden odpowiedział „nieznane”. Jeden z trzech ekspertów wskazał, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko stosowania ocenianej technologii i był to lekarz prowadzący pacjentkę.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt 3 miesięcy terapii lekiem Keytruda wyniesie ██████████ brutto.

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

Na podstawie opinii ankietowanych przez Agencję ekspertów, populację docelową można określić na od 1 do 5 pacjentów rocznie. W związku z tym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosić mogą od ██████████ do ██████████ brutto rocznie, odpowiednio dla od jednego i do pięciu pacjentów stosujących 3-miesięczną terapię pembrolizumabem.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia naczyniakomięśaków kości. Wg ankietowanych przez Agencję ekspertów, obecnie w Polsce standardem leczenia pacjentów z naczyniakomięśakiem kości jest podawanie doksorubicyny w monoterapii lub skojarzeniu. Rozpatrywana pacjentka w ramach chemioterapii otrzymała dotychczas paklitaksel, a nie doksorubicynę, ze względu na uporczywą małopłytkowość. Ze względu na jej utrzymywanie się nadal nie ma możliwości podania chorej doksorubicyny lub innych klasycznych leków cytotoksycznych.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 03.01.2020 r., znak PLD.46434.6609.2019.AK, Minister Zdrowia zlecił Agencji, na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 25 mg/ml, 4ml, we wskazaniu: wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z dodatkowymi uwagami ze zlecenia, wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z wieloogniskowym mięsakiem naczyniowym kości (ICD-10: C41), u którego dotychczasowe leczenie polegało na podaniu paklitakselu. Obecnie chory przyjmuje denosumab w celu zapobiegania zdarzeniom kostnym.

Zgodnie z bardziej szczegółowymi informacjami otrzymanymi od lekarza prowadzącego, terapia wnioskowana jest dla 36-letniej pacjentki, która z powodu rozpoznania wskazanego powyżej miała zastosowaną chemioterapię metronoliczną paklitakselem (7 podań do końca września 2019) wstrzymaną z powodu progresji choroby stwierdzonej w obrazowaniu radiologicznym pod koniec listopada 2019 roku. Pacjentka, do ok. połowy grudnia 2019 roku, przeszła również radioterapię paliatywną kości kręgowi piersiowych, lędźwiowych i krzyżowych kręgosłupa, a także obu stawów biodrowych. Ze względu na utrzymującą się małopłytkowość rzędu około 50 tys./mm³, lekarz wskazał na brak możliwości wdrożenia u chorej skutecznej i bezpiecznej technologii stosowanej w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, poza podawaniem denosumabu w celu zapobiegania zdarzeniom kostnym.

4. Problem decyzyjny

W zleceniu MZ kodem ICD-10 przypisanym przez lekarza wnioskującego o ocenianą technologię – Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu wielogniskowego mięsaka naczyniowego kości – jest C41: nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu (ICD-10 PL, ICD-10 WHO). W związku z faktem, że określenie kodu ICD-10 „nowotwór złośliwy kości” jest bardzo ogólne, zdecydowano o posługiwaniu się w niniejszym opracowaniu bardziej specyficzną nazwą odnoszącą się do rozpoznania histologicznego, tj. mięsak naczyniowy kości, inaczej naczyniakomięsak kości lub angiosarkoma kości (ASk) (PTOK 2019). Ma to szczególne znaczenie w aspekcie wyszukiwania i analizy dowodów naukowych na potrzeby zlecenia MZ.

Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w rozpatrywanym wskazaniu. Nie był również dotychczas w tym wskazaniu poddawany analizie przez Agencję.

4.1 Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Mięsak naczyniowy kości, inaczej naczyńniakomięsak kości, według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia, jest pierwotnym naczyniopochodnym nowotworem złośliwym kości (PTOK 2019). Naczyniopochodne nowotwory złośliwe – angiosarkoma – to z kolei nowotwory pochodzenia mezenchymalnego, charakteryzujące się obecnością szybkodzielących się, obszernie infiltrujących, anaplastycznych komórek pochodzących z naczyń krwionośnych (MeSH NCBI, Akhavan 2016).

Mięsaki naczyniowe kości (angiosarkoma kości – ASk) występują głównie w długich kościach tubularnych, najczęściej w kości ramieniowej, udowej oraz piszczelowej, chociaż inne lokalizacje kostne są również możliwe, w tym w 1/3 przypadków stwierdza się wieloogniskowość. Charakteryzują się wysoką nawracalnością, ryzyko zajęcia węzłów chłonnych i pojawienia się przerzutów odległych jest wysokie (Comunello 2018, Akhavan 2016).

Ankietowani przez Agencję eksperci wskazali, że rokowania dla pacjentów cierpiących na zaawansowanego naczyńniakomięsaka kości są złe. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1. Rokowania pacjentów z zaawansowanym naczyńniakomięsakiem kości wg ankietowanych przez Agencję ekspertów

	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Piotr Rutkowski	Dr Tomasz Ciszewski lekarz prowadzący
Rokowania pacjentów z wieloogniskowym mięsakiem naczyniowym kości	„Rokowania chorych na zaawansowanego mięsaka naczyniopochodnego kości są bardzo niekorzystne (choroba nie jest wyleczalna i prowadzi do zgonu)”	„Rokowanie chorego na rozsiany angiosarkoma kości jest złe prowadzące do zgonu”	„Rokowanie pacjentów z nieoperacyjnym mięsakiem naczyniowym kości są złe. Przeżycie pacjentów z wieloogniskową chorobą nie przekracza zwykle 12 miesięcy”

Epidemiologia

ASk stanowią mniej niż 1% pierwotnych nowotworów kości. Występują w każdej grupie wiekowej bez względu na płeć, aczkolwiek różne źródła podają niejednoznaczne informacje na ten temat (Comunello 2018, Akhavan 2016). Generalnie, jakiegokolwiek dane epidemiologiczne są skąpe ze względu na wyjątkową rzadkość choroby. Wg ankietowanych przez Agencję ekspertów, rocznie rozpoznaje się w Polsce od mniej niż jednego do maksymalnie 5 przypadków tej choroby.

Obraz kliniczny

Wiele przypadków ASk opisanych w literaturze prezentuje agresywny przebieg kliniczny. Początkowo zmiany oceniane są jako przerzuty o nieznannej lokalizacji pierwotnej. Pacjenci najczęściej zgłaszają ostry ból w okolicy nowotworu, bez względu na obecność masy nowotworowej (Comunello 2018). Obraz radiologiczny jest zróżnicowany. Najczęściej nowotwór widoczny jest jako czysto-lityczna masa. Ze względu na jego szybki i destrukcyjny wzrost, mogą pojawić się reakcje okostne. W AS wewnątrzkościowych może zachodzić ekspansja, przechodzenie przez warstwę korową i guz w tkance miękkiej (Akhavan 2016).

W ujęciu makroskopowym, AS tworzy zakrwawioną, twardą tkankę z nieregularnymi brzegami. W ujęciu patomorfologicznym, zawiera przestrzenie naczyniowe wyścielone złośliwymi komórkami śródbłonkowymi (Akhavan 2016).

Przeprowadzono niewiele badań molekularnych w ASk. Badania cytogenetyczne opisywały zmiany chromosomalne i różnorodne amplifikacje sugerując dużą heterogeniczność genetyczną (Comunello 2018).

W tabeli poniżej przedstawiono informacje uzyskane od ankietowanych przez Agencję ekspertów na temat najbardziej dotkliwych objawów i konsekwencji dla osoby cierpiącej na zaawansowanego naczyńniakomięsaka kości.

Tabela 2. Najbardziej dotkliwe objawy i konsekwencje dla osoby cierpiącej na zaawansowanego naczyniakomięsaka kości wg ankietowanych przez Agencję ekspertów

	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Piotr Rutkowski	Dr Tomasz Ciszewski lekarz prowadzący
Najbardziej dotkliwe objawy i konsekwencje dla osoby cierpiącej na zaawansowanego naczyniakomięsaka kości	„Ból i inne powikłania kostne”	„Zgon”	„Najczęstszym i równocześnie jednym z bardziej dotkliwych objawów wieloogniskowego mięsaka naczyniowego kości są dolegliwości bólowe dotyczące zajętych przez proces nowotworowy lokalizacji. Prowadzą one do cierpienia, upośledzenia poruszania się i utrudnienia możliwości samoopieki. W przebiegu choroby może dojść do nacieku szp ku kostnego a w konsekwencji między innymi do głębokiej małopłytkowości. Lęk związany z ryzykiem złamań patologicznych a także krwawień spowodowanych małopłytkowością może prowadzić do przygnębienia, zaburzeń depresyjnych i wykluczenia społecznego. Najpoważniejszą konsekwencją choroby mogą być złamania patologiczne kręgosłupa, których następstwami są niedowłady kończyn czy upośledzenie czynności zwieraczy odbytu i pęcherza moczowego.”

Leczenie

Leczenie ASk przewiduje protokoły podobne do tych przeznaczonych dla mięsaków kości i obejmuje chemioterapię neoadjuwentową i o ile możliwe – szerokie wycięcie zmian. Może być również włączona radioterapia adjuwentowa (Comunello 2018).

W ramach przeglądu wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu mięsaków kości nie odnaleziono zaleceń odnoszących się do leczenia ASk. Wg. ankietowanych przez Agencję ekspertów, w Polsce obecnie jako standard uznaje się stosowanie chemioterapii opartej na doksorubicynie, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi. Chemioterapia ta ma zazwyczaj założenie paliatywne.

4.2 Technologia oceniana

4.2.1 Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego (ChPL Keytruda)

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fio ka po 4 ml, kod EAN: 05901549325126
Kod ATC	L01XC18 – leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	pembrolizumab
Oceniane wskazanie wg zlecenia MZ	wielogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41)
Dawkowanie wg zlecenia MZ	200 mg co 3 tygodnie
Droga podania	i.v.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia wg zlecenia MZ	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Keytruda wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

4.2.2 Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Tabela 4. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego (ChPL Keytruda, EPAR Keytruda)

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu w procedurze centralnej: 17.07.2015 (w monoterapii zaawansowanego (nieresekcyjnego lub z przerzutami) czerniaka u dorosłych)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Keytruda:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji. - w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. - w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej. - w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych. - w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda, należy również zastosować terapię celowaną. - w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyłą. - w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. - w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. - w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma) z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PDL1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. - w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu. - w skojarzeniu z aktyty nibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. RCC, renal cell carcinoma) u osób dorosłych.
Status leku sierocego	Nie

<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.</p> <p>Spośród wielu wymagań nałożonych na podmiot odpowiedzialny w związku z wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Keytruda, pojawia się zobowiązanie do pogłębienia wiedzy na temat istotności biomarkerów służących prognozowaniu skuteczności PEM. W szczególności, „w badaniach immunohistochemicznych (ang. IHC, Immunohistochemistry) (np. PD-L2, sygnatury RNA, itp.) należy poszukiwać dodatkowych biomarkerów, innych niż status ekspresji PD-L1, pozwalających na prognozowanie skuteczności pembrolizumabu, oraz zebranie większej ilości informacji dotyczących profilu ekspresji PD-L1 uzyskanych w trwających badaniach nad niedrobnokomórkowym rakiem płuca (P001, P010, P024 i P042) oraz w badaniach nad rakiem urotelialnym (KN045, KN052), w badaniach nad płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (KN040) oraz badaniu dotyczącym leczenia adjuwantowego po resekcji czerniaka stopnia II (KN716):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analizy genomowe wykonywane metodą sekwencjonowania całego eksomu i (lub) RNA (np. dane dotyczące sygnatur ekspresji RNA metodą Nanostring) • Barwienie IHC w kierunku PD-L2 • Dane dotyczące profilowania proteomicznego RNA w osoczu” <p>Podmiot odpowiedzialny ma obowiązek dostarczenia w/w informacji do maksymalnie 4 kwartału 2024 roku.</p> <p>Ponadto, <u>ze względu na profil bezpieczeństwa leku</u>, podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do opracowania i wdrożenia w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Keytruda znajduje się w obrocie, <u>planu edukacyjnego</u> skierowanego do fachowego personelu medycznego oraz pacjentów i ich opiekunów, w ramach którego mają im być zapewnione materiały edukacyjne w postaci Broszury Informacyjnej dla Pacjenta oraz Karty Ostrzeżeń dla Pacjenta. Dokumenty te powinny zawierać następujące kluczowe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „opis głównych objawów przedmiotowych lub podmiotowych <u>działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego</u> z zaznaczeniem konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego, jeśli objawy wystąpią • wskazanie istotności braku prób samodzielnego leczenia jakichkolwiek objawów bez uprzedniej konsultacji z fachowym personelem medycznym • zwrócenie uwagi na <u>konieczność noszenia Karty Ostrzeżeń dla Pacjenta przez cały czas</u>, w celu udostępniania jej w czasie każdej wizyty u fachowego personelu medycznego innego niż lekarz, który przepisał lek (np. fachowy personel medyczny pogotowia ratunkowego).” <p>Karta ma przypominać pacjentowi o głównych objawach, które należy natychmiast zgłaszać lekarzowi/pielęgniarse. Zawierać ma także miejsce do wpisania danych lekarza prowadzącego i ostrzeżenie dla innych lekarzy, że pacjent jest leczony produktem leczniczym Keytruda.</p>
--	---

5. Istotność stanu klinicznego

Istotność stanu klinicznego, a także skutki następstw choroby i jakość życia pacjentów z rozpatrywanym rozpoznaniem wg ankietowanych przez Agencję ekspertów przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Piotr Rutkowski	Dr Tomasz Ciszewski lekarz prowadzący
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	„Nie dotyczy – wnioskowane leczenie nie wydaje się mieć znaczenia”	„Na podstawie dostępnych danych brak informacji wspierających możliwą skuteczność z zastosowaniem immunoterapii anty-PD-1 pembrolizumabem w tym wskazaniu, leczenie wybitnie eksperymentalne bez istotnych przesłanek. W mojej ocenie nie ma żadnych wskazań do refundacji wnioskowanej technologii.”	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia			v*
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi			
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość			

* - ekspert uzasadnił: „Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej może prowadzić do poprawy jakości życia, dzięki zmniejszeniu się dolegliwości bólowych. Dobra odpowiedź na terapię daje szansę na poprawę sytuacji zdrowotnej pacjenta poprzez opóźnienie progresji choroby, powrót do czynności zawodowej a także opóźnienie przedwczesnego zgonu lub inwalidztwa związanego ze złamaniami patologicznymi.”

Tabela 6. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej#	Prof. Piotr Rutkowski	Dr Tomasz Ciszewski lekarz prowadzący*
Przedwczesny zgon	v	v	v
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	v	v	v
Niezdolność do pracy	v	v	v
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	v	v	v
Obniżenie jakości życia	v	v	v

- ekspert uzasadnił: „Wszystkie wymienione sytuacje są następstwami zaawansowanego nowotworu”

* - ekspert uzasadnił: „Zaawansowany/wielonogowy mięsak naczyniowy kości jest chorobą nieuleczalną o złym rokowaniu. Dolegliwości bólowe powodują cierpienie, upośledzenie poruszania się i mogą prowadzić do niezdolności do pracy a nawet do samodzielnej egzystencji. Lęk związany z chorobą może powodować przygnębienie, zaburzenia depresyjne i wykluczenie społeczne. Najpoważniejszą konsekwencją choroby mogą być złamania patologiczne kręgosłupa, których następstwami są niedowłady kończyn czy upośledzenie czynności zwieraczy odbytu i pęcherza moczowego. Schorzenie nieuchronnie prowadzi do przedwczesnego zgonu.”

Tabela 7. Jakość życia pacjentów przed rozpoczęciem leczenia wnioskowaną technologią

Stan pacjenta	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Piotr Rutkowski	Dr Tomasz Ciszewski lekarz prowadzący
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy	Jakieś problemy	Jakieś problemy
Samoopieka	Jakieś problemy	Jakieś problemy	Jakieś problemy
Zwykłe czynności	Jakieś problemy	Jakieś problemy	Jakieś problemy
Ból / dyskomfort	Umiarkowany	Krańcowy	Krańcowy
Niepokój / przygnębienie	Krańcowy	Krańcowy	Krańcowy

Tabela 8. Jakość życia pacjentów po leczeniu wnioskowaną technologią

Stan pacjenta	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Piotr Rutkowski	Dr Tomasz Ciszewski lekarz prowadzący
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy	Jakieś problemy	Brak problemów
Samoopieka	Jakieś problemy	Jakieś problemy	Brak problemów
Zwykłe czynności	Jakieś problemy	Jakieś problemy	Brak problemów
Ból / dyskomfort	Umiarkowany	Krańcowy	Umiarkowany
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany	Krańcowy	Umiarkowany

6. Efektywność kliniczna i praktyczna

4.3 Przegląd systematyczny Agencji

4.3.1 Opis metodyki przeglądu systematycznego

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących rozpatrywanego zagadnienia, dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej Medline via PubMed, Embase via Ovid i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.01.2020 r. Zastosowano strategię możliwie jak najszersze, tj. ze słowami kluczowymi odnoszącymi się do naczyniomięśaka oraz pembrolizumabu. Wybór słów kluczowych odnoszących się do naczyniomięśaka ogółem, bez połączenia z terminem odnoszącym się do kości, wynikał z możliwości zaindeksowania w bazach artykułów za pomocą nazw różnych kości/lokalizacji kostnych. Ponadto, umożliwił włączenie publikacji o leczeniu pembrolizumabem naczyniomięśaków innych struktur anatomicznych niż kości – szczegółowe uzasadnienie takiego postępowania opisano w akapitach poniżej. Zastosowane strategię zostały przedstawione w rozdziale 12.

Po usunięciu duplikatów przeprowadzono selekcję tytułów i abstraktów, a następnie pełnych tekstów wybranych publikacji. W selekcji tej kierowano się następującymi kryteriami schematu PICOS:

- **P – populacja:** pacjenci cierpiący na naczyniomięśaka kości w pierwszej kolejności, w dalszej – naczyniomięśaka innych struktur anatomicznych.
- **I – interwencja:** pembrolizumab bez względu na dawkę.
- **C – comparator – komparator:** nie ograniczono.
- **P – punkty końcowe:** wykluczano badania, w których dostępne były jedynie wyniki badań laboratoryjnych.
- **S – study – typ badań:**
 - badania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, bez względu na liczbę przeszukaných baz oraz liczbę autorów przeglądu, w tym przeglądy rejestrów badań klinicznych,
 - badania pierwotne – RCT, w przypadku ich braku – badania z niższych poziomów, kolejno: *quasi*-RCT, jednoramienne kliniczne, obserwacyjne, serie przypadków, opisy pojedynczych przypadków.

W odniesieniu do kryterium populacji, oprócz wymogu włączania w pierwszej kolejności doniesień o leczeniu pembrolizumabem naczyniomięśaków kości, podjęto decyzję o włączaniu dowodów na zastosowanie pembrolizumabu w naczyniomięśakach innych struktur anatomicznych niż kości i ich wykorzystaniu w razie braku tych pierwszych. Takie postępowanie wynikało z rzadkości choroby, na co wskazują m.in. ankietowani przez Agencję eksperci, bardzo małej liczby publikacji uzyskanych w wyniku zastosowanej strategii (33 przed usunięciem duplikatów) oraz braku wytycznych klinicznych na temat leczenia naczyniomięśaków kości znaczących organizacji zajmujących się onkologią (patrz rozdział 9 i 10 oraz załącznik 12).

Ponadto, w kryterium populacji nie wprowadzono zawężenia do pacjentów przeleczonych paklitakselem, czyli terapią, którą rozpatrywana pacjentka przeszła, a także pacjentów stosujących denosumab, który pacjentka obecnie przyjmuje. Decyzja ta wynikała z mechanizmu działania tych substancji czynnych (przeciwnitotycznego – paklitaksel i zmniejszającego resorpcję kości poprzez zapobieganie interakcji RANKL/RANK osteoklastów – denosumab), które nie są zbieżne z mechanizmem działania pembrolizumabu (szczegóły – patrz rozdział 4.2.) – na dzień dzisiejszy brak jest danych wskazujących na istotny wpływ wcześniej stosowanych terapii na te podawane w kolejnych liniach w rozpatrywanej jednostce chorobowej (ChPL Paclitaksel Kabi, ChPL Prolia, ChPL Keytruda, Florou 2019). Jakkolwiek zauważyć należy, że takiego wpływu nie można ostatecznie wykluczyć, a całe zagadnienie wymaga oceny w ramach odpowiednio przeprowadzonych badań. Dodatkowo, decyzja o niezawężeniu populacji do przeleczonej paklitakselem oraz lezonej denosumabem wynikała z rzadkości choroby i spodziewanej niewielkiej liczby doniesień na temat jej leczenia.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że w/w strategię wyszukiwania opracowała jedna osoba. Jedną, tą samą osobą dokonano w dalszym etapie selekcji tytułów, abstraktów i pełnych tekstów, a także opracowała całą analizę kliniczną na zadany temat.

4.3.2 Wyniki przeglądu systematycznego

W toku przeprowadzonego przez analityka Agencji przeglądu systematycznego **nie wyszukano żadnych doniesień spełniających kryteria włączenia w odniesieniu do leczenia pembrolizumabem naczyniakomięsaków kości.**

Wobec powyższego zdecydowano o włączeniu, jako **dowodów pośrednich**, publikacji opisujących pojedyncze przypadki lub serie przypadków zastosowania PEM w leczeniu naczyniakomięsaków innych struktur anatomicznych. Analizując je należy mieć na uwadze **ograniczoną możliwość wnioskowania** o skuteczności leczenia PEM rozpatrywanego w niniejszym opracowaniu rozpoznania.

Większość wyszukanych doniesień o stosowaniu PEM w leczeniu naczyniakomięsaków dotyczy naczyniakomięsaków skóry. Wg opisywanej w nich hipotezie, aktywność PEM w naczyniakomięsakach skóry wynikać może z podobieństwa ich zaburzeń molekularnych do tych stwierdzanych w czerniakach, w leczeniu których PEM jest zarejestrowany (szczegóły – patrz rozdział 4.2.), a wynikających z ekspozycji na promieniowanie UV (Florou 2019). Wiadomo natomiast, że w przypadku kości brak jest takiej ekspozycji na w/w promieniowanie, jak w przypadku skóry, dlatego **ekstrapolacja wyników** dla PEM w naczyniakomięsakach skóry na wyniki dla PEM w naczyniakomięsakach kości wspierająca się na w/w hipotezie powinna być, zdaniem analityka Agencji, **ostrożna**.

Inną kwestią, która może mieć znaczenie w leczeniu PEM naczyniakomięsaków, jest obecność ekspresji receptora PD-1 w limfocytach T i/lub jego ligandów PD-L1 oraz PD-L2, które mogą pojawiać się na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza, a na które nakierowany jest PEM. Na chwilę obecną, spośród licznych zarejestrowanych wskazań dla produktu leczniczego Keytruda, w kilku zachodzi konieczność wykazania w/w ekspresji (dokładnie PD-L1), a w pozostałych nie. Ponadto, podmiot odpowiedzialny w ramach zobowiązań po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ma za zadanie „zebrać większą ilość informacji dotyczących profilu ekspresji PD-L1 uzyskanych w trwających badaniach (...)” (ChPL Keytruda). Wydaje się zatem, że na dzień dzisiejszy trudno jednoznacznie prognozować skuteczność PEM w leczeniu naczyniakomięsaków na podstawie w/w ekspresji z powodu braku jednoznacznych danych. Jakkolwiek, w zestawieniu opisów przypadków wyszukanych na potrzeby niniejszego opracowania, zawarto informację o ekspresji PD-1/PD-L1/PD-L2 (wykonaniu oznaczenia lub nie i wynikach). Warto jednocześnie dodać, że jak poinformował lekarz prowadzący, u rozpatrywanej pacjentki przeprowadzono badania w kierunku PD-L1 i nie wykazano ekspresji tego liganda.

Ostatecznie, do przeglądu systematycznego Agencji włączono następujące publikacje służące jako **dowody pośrednie**:

- Florou 2019 – retrospektywna analiza 7 przypadków naczyniakomięsaków, w tym 5 skóry (cAS), 1 pierwotnego piersi i 1 piersi związanego z radioterapią. 3 pacjentów z cAS oraz 2 pacjentki z AS piersi stosowało PEM jako kolejną linię leczenia, przy czym pacjentka z pierwotną AS piersi przyjmowała PEM w skojarzeniu z aksytynibem.
- Hamacher 2018 i Sindhu 2017 – 2 analizy 2 pojedynczych przypadków pacjentów z cAS leczonych PEM jako kolejną linię leczenia.

Dodatkowo, jako dowody o mniejszej sile włączono: jeden opis przypadku cAS wtórnej do xeroderma pigmentosum leczonej PEM: Moonen 2019 oraz jeden przypadek wątrobowej postaci AS leczonej skojarzeniem, w ramach którego stosowany był PEM: Qiao 2017. Włączono również publikację Doyle 2019, w której opisywano badania molekularne w mięsakach, i w której przedstawiono, jako jeden z wielu, przypadek jednego pacjenta z rozpoznaniem podobnym do AS, opisanym jako „likely angiosarcoma”, leczonym PEM.

Ze względu na fakt, że wyszukane doniesienia – publikacje Florou 2019, Hamacher 2018 i Sindhu 2017 – stanowią dowody pośrednie, informacje z nich wyekstrahowane zostaną przedstawione poniżej skrótowo i zbiorczo w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa, w postaci tabelarycznej. Zauważyć przy tym należy, że w odniesieniu do pacjentek z AS piersi należy zachować ostrożność interpretacyjną ze względu na: rozwinięcie AS związanej z radioterapią u jednej z nich, a więc pojawieniem się AS niejako wtórnie do radioterapii, która predysponuje do rozwoju zmian nowotworowych, oraz stosowaniem PEM w skojarzeniu z innym lekiem u drugiej, zatem trudnością w ocenie efektywności samego PEM.

Dowody o mniejszej sile nie zostaną opisane szerzej, a jedynie bardzo skrótowo. Wynika to z następujących faktów: cAS wtórna do innego rozpoznania (XP), zatem o innej etiologii niż zmiany pierwotne, predysponującej do rozwoju zmian nowotworowych skóry (Moonen 2019), stosowanie terapii skojarzonej z udziałem PEM i z tego powodu trudności w ocenie efektywności samego PEM (Qiao 2017) oraz skąpych informacji o pacjencie z niepewnym rozpoznaniem określanym jako „likely angiosarcoma” (Doyle 2019).

4.4 Opisy i wyniki badań włączonych do przeglądu

4.4.1 Skuteczność i bezpieczeństwo

Tabela 9. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w leczeniu naczyniomięsaków skóry i piersi – dowody pośrednie dla zastosowania pembrolizumabu w leczeniu naczyniomięsaków kości

Publikacja	Dane demogr.	Rozpoznanie podstawowe, status choroby w momencie leczenia PEM	Dotychczasowe leczenie	Immunoterapia PEM/ liczba dawek lub cykli	Wyniki leczenia	Czas trwania odp. na immunoterapię	Ekspresja PD-1, PD-L1, PD-L2	Bezpieczeństwo
Florou 2019 – retrospektywna seria przypadków	71-letnia kobieta	AS piersi związany z radioterapią, przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia i płuc	Doksorubicyna/ olaratumab, gemcytabina/ docetaksel, pazopanib	PEM/ 5	Odpowiedź po 12 tyg: PR	W trakcie	Brak danych o przeprowadzeniu oznaczenia	Brak szerszych danych, podano jedynie skrótową informację, że żaden pacjent nie rozwinął immunologicznych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 i 4.
	68-letnia kobieta	cAS, przerzuty do węzłów chłonnych i kości	IL-2/ cyklofosamid/ metotrexat, paklitaksel, bewacyzumab	PEM/ 6	Odpowiedź po 12 tyg: PR*	W trakcie; po 14 tygodniach – odpowiedź mieszana: część zmian uległa polepszeniu, część pogorszeniu		
	89-letnia kobieta	cAS, postać wielogniskowa – skóra głowy	Gemcytabina, paklitaksel, pazopan b	PEM/ 5 – decyzją pacjenta zakończenie leczenia	Odpowiedź po 12 tyg: PR#	W trakcie		
	76-letni mężczyzna	cAS, postać wielogniskowa – skóra głowy	Pazopan b/ TRC105 (NCT02979899), doksorubicyna/ cyklofosamid/ olaratumab, gemcytabina/ docetaksel	PEM/ 5	Odpowiedź po 12 tyg: PR#	W trakcie		
	32-letnia kobieta	Pierwotna AS piersi, przerzuty do tkanek miękkich i kości	Gemcytabina/ docetaksel	Aksytynib + PEM/ 4	Odpowiedź po 12 tyg: PD	-		
Hamacher 2018 – opis przypadku	74-letni mężczyzna	cAS, znaczna progresja choroby z owrzodzeniem zmiany, która krwawiła. Konieczne były przetoczenia KCz oraz podawanie leków przeciwbólowych	Resekcja zmian, radioterapia adjuwentowa, doksorubicyna liposomalna pegylowana, paklitaksel, trabectedyna, pazopan b	PEM 2 mg/kg / 10	Po 10 cyklach PEM: całkowite wygojenie zmian, brak konieczności przetoczeń KCz i podawania środków przeciwbólowych	bd	PD-L1 – 10%	PEM dobrze tolerowany bez istotnych klinicznie toksyczności

Publikacja	Dane demogr.	Rozpoznanie podstawowe, status choroby w momencie leczenia PEM	Dotychczasowe leczenie	Immunoterapia PEM/ liczba dawek lub cykli	Wyniki leczenia	Czas trwania odp. na immunoterapię	Ekspresja PD-1, PD-L1, PD-L2	Bezpieczeństwo
Sindhu 2017 – opis przypadku	63-letni mężczyzna	cAS, pogorszenie zmian na twarzy i w wątrobie, zmiany w obrębie jamy ustnej	Resekcja zmiany, nab-paklitaksel, evofosfamid, resekcja zmiany, radioembolizacja	PEM 2 mg/kg co 21 dni / 13	Po 13 cyklach: PR – istotne zmniejszenie zmian w wątrobie oraz brak nowych zmian na twarzy	bd	PD-L1 > 5%	Pacjent rozwinął immunologiczne zapalenie wątroby leczone zmniejszonymi dawkami prednisonu, PEM odstawiono

PD – progresja choroby, PR – częściowa odpowiedź na leczenie, KCz – krwinki czerwone

* - odpowiedź oceniona na podstawie badania fizykalnego i obrazowania

- odpowiedź oceniona tylko na podstawie badania fizykalnego

Jak widać powyżej, włączone opisy serii lub pojedynczych parzypadków przedstawiały informacje o łącznie pięciu pacjentach cierpiących na skórną postać naczyniakomięśnaka (cAS) oraz dwóch na naczyniakomięśnaka piersi: jeden pierwotny, jeden wtórny (tj. związany z radioterapią). Wszystkie osoby w momencie włączenia pembrolizumabu były w stadium zaawansowania choroby (wielogniskowość lub przerzuty) po intensywnym przeleczeniu, głównie farmakologicznym. Wśród wcześniejszych, przed PEM, substancji leczniczych stosowane były m.in. paklitaksel, gemcytabina, doksorubicyna, czy pazopanib. Pięciu pacjentów: 4 z cAS i 1 z AS piersi związaną z radioterapią, uzyskali częściową odpowiedź na leczenie. Jeden pacjent z cAS nie miał określonej wprost odpowiedzi na leczenie, w jego przypadku podano natomiast, że po 10 cyklach PEM doszło do całkowitego wygojenia się zmian skórnych, dzięki czemu nie było konieczne podawanie przetoczeń KCz i środków przeciwbólowych z powodu wcześniejszego owrządzenia tych zmian. Jedna pacjentka z pierwotnym naczyniakomięśnakiem piersi leczona skojarzeniem PEM z aksytynibem miała progresję choroby.

W przypadku 5 pacjentów nie podano informacji o przeprowadzeniu oznaczenia w kierunku PD-1/ PD-L1/PD-L2, z czego 4 miało odpowiedź częściową na PEM, a 1 progresję choroby. Dla dwóch pacjentów oznaczenie przeprowadzono wykazując poziomy PD-L1>5% i 10% i byli to pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie.

Dane o bezpieczeństwie PEM były ograniczone – z podanych istotniejszych informacji wiadomo, że jeden pacjent rozwinął immunologiczne zapalenie wątroby, które spowodowało wstrzymanie podawania PEM oraz stosowanie zmniejszanych dawek prednisonu.

W odniesieniu do dowodów o tzw. mniejszej sile, jeden przypadek cAS wtórnej do XP (PD-L1: 60%) oraz jeden przypadek wątrobowej postaci AS (PD-1: 0%, PD-L1: 0%) pozytywnie odpowiedziały na leczenie. Pacjent z „likely angiosarcoma” (PD-L1: 0%), po podaniu PEM w ramach 2 linii leczenia, zmarł. Publikacje o cAS w przebiegu XP oraz postaci wątrobowej AS podają, że PEM był dobrze tolerowany bez istotniejszych efektów ubocznych, brak danych o bezpieczeństwie PEM w przypadku pacjenta z „likely angiosarcoma”.

4.4.2 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 5884 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, po resekcji czerniaka stopnia III (leczenie adjuwantowe), z NDRP, cHL, rakiem urotelialnym lub płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). Częstości występowania podane poniżej określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 7,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 31 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (32%), nudności (20%) i biegunka (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

Szczegóły odnośnie bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda opisane zostało szeroko w ChPL Keytruda.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenia, nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Keytruda (patrz rozdział 4.2.2.). Tym samym, dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do relacji korzyści do ryzyka stosowania ocenianej technologii zaprezentowano w tabeli poniżej. W tabeli tej przedstawiono również opinie ekspertów na temat skuteczności praktycznej ocenianej technologii.

Tabela 10. Skuteczność praktyczna i relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Piotr Rutkowski	Dr Tomasz Ciszewski Lekarz prowadzący
<p>Skuteczność praktyczna ocenianej technologii</p>	<p>„Wartość immunoterapii za pomocą leków anti-PD-1 (np. pembrolizumab) u chorych na mięsaki kości nie została dotychczas potwierdzona. Uważam, że nie ma podstaw dla finansowania wnioskowanego leczenia z publicznych środków (szczególnie wobec faktu, że chory dotychczas nie otrzymał chemioterapii z udziałem doksorubicyny).”&</p>	<p>„Brak pozytywnych danych na skuteczność immunoterapii za pomocą monoterapii anti-PD-1 pembrolizumabem u chorych na mięsaki kości i niewyselekcjonowane mięsaki w ogóle (poza alveolar soft part sarcoma i postacią skórną angiosarcoma) – odpowiedzi nie przekraczają 5% (vide: Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, Van Tine BA, Schuetz SM, Hu J, D'Angelo S, Attia S, Riedel RF, Priebat DA, Movva S, Davis LE, Okuno SH, Reed DR, Crowley J, Butterfield LH, Salazar R, Rodriguez-Canales J, Lazar AJ, Wistuba II, Baker LH, Maki RG, Reinke D, Patel S. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1493-1501. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30624-1. Oraz D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. Lancet Oncol. 2018;19(3):416–426. doi:10.1016/S1470-2045(18)30006-8) Leczenie ma charakter wybitnie eksperymentalny i nie jest uzasadniona jego refundacja w ramach RDTL. Leczenie takie może uzasadnienie medyczne w sytuacji potwierdzenia MSI-high typu nowotworu i/lub wysokiego obciążenia mutacyjnego (TMB) jako wskaźników odpowiedzi na</p>	<p>„Dane dotyczące skuteczności Pembrolizumabu w mięsaku naczyniowym są ograniczone. Ze względu na niewielką częstość występowania tego schorzenia pochodzą one w głównej mierze z opisów przypadków.</p> <p>W artykule przedstawionym przez Sindhu S. i wsp. zaprezentowano 63-letniego pacjenta z mięsakiem naczyniowym nosa w stadium nawrotu miejscowego i rozsiewu do wątroby. Mimo zastosowania terapii nab-paclitaxelem, zabiegów operacyjnych i radioembolizacji choroba nowotworowa postępowała. Pacjent został zakwalifikowany do immunoterapii pembrolizumabem. Po 13 cyklach terapii stwierdzono znaczną regresję w zakresie wątroby i brak nowych zmian o charakterze nowotworowym w zakresie skóry twarzy.</p> <p>[Źródło: „Angiosarcoma treated successfully with anti-PD-1 therapy - a case report” Sindhu et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2017) 5:58.]</p> <p>W opisie przypadku Hamacher R. i wsp. opisano 74-letniego pacjenta z mięsakiem naczyniowym skóry lewej okolicy zausznej w stadium nieoperacyjnej wznowy. Pacjent był wcześniej leczony chemioterapią z zastosowaniem liposomalnej pegylowanej doxorubicyny, następnie paclitaxelu, zaś w kolejnych liniach przy użyciu trabektydyny i pazopanibu. Mimo zaawansowanej choroby i wcześniej przebytej terapii, zastosowanie pembrolizumabu spowodowało spektakularne cofnięcie się objawów związanych z chorobą. W przeciągu kilkunastu tygodni doprowadziło do ustania krwawień a następnie całkowitej regresji i zagojenia się owrzodziały ran związanych z zaawansowanym nowotworem. Stan kliniczny pacjenta poprawił się znacznie a wycofanie się choroby spowodowało, że chory nie wymagał zastosowania leków przeciwbólowych.</p> <p>[Źródło: „Dramatic Response of a PD-L1–Positive Advanced Angiosarcoma of the Scalp to Pembrolizumab”; Hamacher R et al. Published online on ascopubs.org/journal/po on May 16, 2018.]</p> <p>Analiza retrospektywna przedstawiona przez Florou V. i wsp. dotyczyła 7 pacjentów z mięsakiem naczyniowym w fazie zaawansowania miejscowego lub rozsiewu, u których zastosowano inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego. Każdy z pacjentów otrzymał przynajmniej jedną terapię systemową przed włączeniem inhibitora punktu kontrolnego. 4 pacjentów otrzymało monoterapię Pembrolizumabem, zaś 1 terapię skojarzoną z axytinibem, pozostali 2 pacjenci otrzymali terapię anti-CTLA4 przeciwciałem AGEN1884. Po 12 tygodniach leczenia 71% pacjentów (5/7) uzyskało częściową odpowiedź</p>

Ekspert	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Piotr Rutkowski	Dr Tomasz Ciszewski Lekarz prowadzący
		immunoterapię i zgodnie z rejestracją pembrolizumabu w USA. Należy wspomnieć, że chory nie otrzymał podstawowej terapii stosowanej w mięsakach kości, w tym angiosarcoma, opartej o doksorubicynę, być może ze względu na stan ogólny lub przeciwwskazania związane z badaniami laboratoryjnymi.”&	na terapię w zakresie badań obrazowych lub badania fizykalnego. Wśród 4 pacjentów otrzymujących monoterapię Pembrolizumabem (w tym jedna pacjentka z lokalizacją kostną przerzutów) wszyscy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie. Pacjentka z lokalizacją kostną przerzutów jest nadal leczona inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego i uzyskuje korzyść kliniczną. [Źródło: Florou, V., Rosenberg, A.E., Wieder, E. et al. Angiosarcoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a case series of seven patients from a single institution. j. immunotherapy cancer 7, 213 (2019)]”
Relacje korzyści do ryzyka stosowania technologii	„Nieznane.”	„Na podstawie dostępnych danych nie stwierdza się korzyści zdrowotnych z ocenianej technologii, brak jakichkolwiek danych”	„Na podstawie analizy retrospektywnej Florou V. i wsp. wśród 4 pacjentów z mięsakiem naczyniowym otrzymujących monoterapię Pembrolizumabem wszyscy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie. Żaden z pacjentów nie doświadczył działań niepożądanych ≥ 3st. [Źródło: Florou, V., Rosenberg, A.E., Wieder, E. et al. Angiosarcoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a case series of seven patients from a single institution. j. immunotherapy cancer 7, 213 (2019)] W opisach przypadków przedstawionych w punkcie 9 niniejszego stanowiska eksperckiego jeden z pacjentów doświadczył autoimmunologicznego zapalenia wątroby, które było powikłaniem stosowanej immunoterapii. Jednak działanie niepożądane po zastosowaniu sterydoterapii ustąpiło całkowicie. Mimo zaprzestania leczenia Pembrolizumabem odpowiedź przeciwnowotworowa na immunoterapię utrzymała się – po dalszej ośmiomiesięcznej obserwacji nie stwierdzono progresji choroby. [Źródło: „Angiosarcoma treated successfully with anti-PD-1 therapy - a case report” Sindhu et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2017) 5:58.] Reasumując, na podstawie dostępnych danych, można przypuszczać, że potencjalne korzyści zdrowotne zdecydowanie przewyższają ryzyko związane z zastosowaniem ocenianej technologii.”

& - zgodnie z wyjaśnieniem lekarza prowadzącego: „Paklitaxel został włączony do leczenia ze względu na uporczywą małopłytkowość w przebiegu choroby nowotworowej (PLT<50tys) i z tego względu chora nie była kwalifikowana do terapii doksorubicyną. W tomografii komputerowej oceniającej skuteczność leczenia paklitaksemem stwierdzono progresję choroby. Małopłytkowość poniżej 50 tys utrzymuje się nadal, co uniemożliwia bezpieczne i skuteczne podanie doksorubicyny lub innych klasycznych leków cytotoksycznych.”

8. Konkurencyjność cenowa

Aktualnie na liście refundacyjnej znajduje się wnioskowany produkt leczniczy (Obwieszczenie MZ).

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z med. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartościach netto i brutto 3 miesięcy leczenia wskazanych w zleceniu MZ.

Tabela 11. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Opakowanie	Koszt netto wnioskowanej terapii	Koszt brutto (netto + 8% VAT) wnioskowanej terapii
3 miesiące (8 opakowań á 4 ml)	1 fiolka po 4 ml, 25mg/ml w filce, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	██████████	██████████

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt 3 miesięcy terapii lekiem Keytruda wyniesie ██████████ brutto.

Nie wyszukano wytycznych klinicznych na temat leczenia naczyniakomięsaków kości, nie wskazano w związku z tym potencjalnego komparatora dla pembrolizumabu.

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

Na czas zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano 3 opinie eksperckie odnośnie liczby pacjentów w Polsce na rok o charakterystyce zbliżonej do rozpatrywanej pacjentki: mniej niż 1 pacjent (dr Tomasz Ciszewski), 2 (prof. Piotr Rutkowski) i 5 (prof. Maciej Krzakowski). Nie odnaleziono żadnych precyzyjnych danych epidemiologicznych w literaturze na ten temat. Populację docelową można zatem określić na od 1 do 5 pacjentów rocznie.

W związku z powyższym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosić mogą od [REDACTED] do [REDACTED] brutto rocznie, odpowiednio dla od jednego i do pięciu pacjentów stosujących 3-miesięczną terapię pembrolizumabem.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W ramach przeglądu wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu mięsaków kości nie wyszukano żadnych wytycznych odnoszących się do leczenia naczyniakomięsaków kości – przeszukano strony internetowe PTOK, ASCO, ESMO oraz NCCN. Jedynie w wytycznych polskich – PTOK 2019 – odnaleziono dokument o leczeniu mięsaków kości, gdzie naczyniakomięsak był wymieniany jako jedno z rzadszych rozpoznań, jednak bez opisu sposobu jego leczenia (PTOK 2019).

Opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych w ocenianym wskazaniu zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant dw dziedzinie onkologii	Prof. Piotr Rutkowski	Dr Tomasz Ciszewski Lekarz prowadzący
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	„Chemioterapia z udziałem doksorubicyny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi (np. ifosfamid, winkrystyna, metotreksat, cisplatyna).”	„Chemioterapia paliatywna, m.in. oparta na doksorubicynie, której z nieznanymi powodami nie zastosowano” &	Ekspert opisał przebieg dotychczasowego leczenia pacjentki ze wskazaniem, że „biorąc pod uwagę przebyte dotychczas leczenie: chemioterapia metronomiczna paclitaxelem (...) – leczenie zakończone z powodu progresji choroby stwierdzonej w CT, radioterapia paliatywna kości kręgow (...) , stawu biodrowego lewego (...), kręgosłupa (...), stawu biodrowego prawego (...) oraz utrzymującą się małopłytkowość rzędu około 50 tys./mm ³ w przebiegu choroby podstawowej brak alternatywnej, skutecznej i bezpiecznej technologii medycznej stosowanej w Polsce we wskazaniu podanym w formularzu, poza zastosowaniem Denosumabu w celu zapobiegania zdarzeniom kostnym.”
Najtańsze technologie medyczne stosowane w Polsce	„Chemioterapia j.w.”	„j.w.”	„Chemioterapia paliatywna doksorubicyną.”
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce	„Chemioterapia j.w.”	„j.w.”	„W aktualnych polskich zaleceniach dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku pacjentów z mięsakami tkanek miękkich czy kości brak jest jednoznacznych rekomendacji odnośnie leczenia wielogniskowego/przerzutowego mięsaka naczyniowego kości. Za najbardziej aktywną terapię systemową uznawana jest chemioterapia oparta na antracyklinach. Według jednej z analiz dotyczących pacjentów z mięsakiem naczyniowym ocenianych w 11 prospektywnych badaniach klinicznych organizacji EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) skuteczność terapii opartej na antracyklinach została oceniona jako porównywalna w stosunku do mięsaków tkanek miękkich o innej histologii w zakresie odsetka odpowiedzi (25% w porównaniu do 21% w przypadku mięsaków o innym typie histologii), mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (odpowiednio 4,9 vs 4,3 miesiąca) i mediany przeżycia całkowitego (odpowiednio 9,9 vs 12,0 miesiąca (HR = 1,08 95% CI 0,87 – 1,35; p=0,49)). [Źródło: Young RJ, Natukunda A, Litière et al. First-line anthracycline-based chemotherapy for angiosarcoma and other soft tissue sarcoma subtypes: pooled analysis of eleven European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group trials. Eur J Cancer. 2014;50:3178–86.]”
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce	„Chemioterapia j.w.”	„j.w.”	„Ze względu na niewielką częstość występowania mięsaka naczyniowego i brak możliwości przeprowadzenia badań z losowym doбором chorych brak technologii jednoznacznie rekomendowanych w wytycznych polskich, europejskich i amerykańskich we wskazaniu podanym na początku formularza. Źródło: 1. Rutkowski P, Świtaj T, Mazurkiewicz T et al. Bone sarcomas. Oncol Clin Pract 2018; 14: 115–128. 2. P. G. Casali et al. Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv79–iv95, 2018 3. NCCN GUIDELINES FOR TREATMENT OF CANCER BY SITE: Bone Cancer https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf ”

& - zgodnie z wyjaśnieniem lekarza prowadzącego: „Paklitaksel został włączony do leczenia ze względu na uporczywą małopłytkowość w przebiegu choroby nowotworowej (PLT<50tys) i z tego względu chora nie była kwalifikowana do terapii doksorubicyną. W tomografii komputerowej oceniającej skuteczność leczenia paklitaksem stwierdzono progresję choroby. Małopłytkowość poniżej 50 tys utrzymuje się nadal, co uniemożliwia bezpieczne i skuteczne podanie doksorubicyny lub innych klasycznych leków cytotoksycznych.”

11. Piśmiennictwo

ICD-10 PL	https://www.icd10.pl/index.php (dostęp 08.01.2020)
ICD-10 WHO	https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C15-C26 (dostęp 08.01.2020)
Obwieszczenie MZ	https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r
PTOK 2019	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_10_Miesaki_kosci_20190214.pdf
MeSH NCBI	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68006394
Comunello 2018	Comunello J et al. Primary angiosarcoma of the femur in a patient with Takayasu arteritis. REV BRAS ORTOP. 2018;5 3(3):384–388
Akhavan 2016	Akhavan Tafti M, Jafari N, Zare J, Jalal Jafari M. A Case of Bone Angiosarcoma. Iranian Journal of Pathology. 2017;11(5):465-468.
Florou 2018	Florou V, Breeelyn A. Wilky Current and Future Directions for Angiosarcoma Therapy, Curr. Treat. Options in Oncol. (2018) 19: 14
Hamacher 2018	Hamacher R et al. Dramatic Response of a PD-L1–Positive Advanced Angiosarcoma of the Scalp to Pembrolizumab. Published online on ascopubs.org/journal/po on May 16, 2018.
Sindhu 2017	Sindhu S et al. Angiosarcoma treated successfully with anti-PD-1 therapy - a case report. Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2017) 5:58.
Momen 2019	Momen S et al. Dramatic response of metastatic cutaneous angiosarcoma to an immune checkpoint inhibitor in a patient with xeroderma pigmentosum: whole-genome sequencing aids treatment decision in end-stage disease. Cold Spring Harb Mol Case Stud 5: a004408
Qiao 2018	Qiao Y et al. Successful treatment with pazopanib plus PD-1 inhibitor and RAK cells for advanced primary hepatic angiosarcoma: a case report. BMC Cancer (2018) 18:212
Doyle 2019	Doyle LA et al. Characteristics of mismatch repair deficiency in sarcomas. Modern Pathology https://doi.org/10.1038/s41379-019-0202-3
ChPL Keytruda	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf
EPAR Keytruda	https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/keytruda-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp 20.01.2020)
ChPL Paclitaxel Kabi	file:///C:/Users/a.burda/Downloads/Charakterystyka-24962-20170127000000-2910_B-20170225000813.pdf
ChPL Prolia	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_pl.pdf

12. Załączniki

12.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 15.01.2020 r.)

Lp.	Kwerenda	Wynik
#44	"Search (((((((("Hemangiosarcoma"[Mesh]) OR hemangiosarcoma) OR hemangiosarcomas) OR haemangiosarcoma) OR haemangiosarcomas) OR hemangioendothelioma) OR hemangioendotheliomas) OR haemangioendothelioma) OR haemangioendotheliomas) OR angiosarcoma) OR angiosarcomas)) AND (((("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR pembrolizumab) OR Keytruda) OR lambrolizumab) OR SCH-900475) OR MK-3475"	4
#43	"Search (((("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR pembrolizumab) OR Keytruda) OR lambrolizumab) OR SCH-900475) OR MK-3475"	3305
#42	"Search MK-3475"	3292
#41	"Search SCH-900475",	3285
#40	"Search lambrolizumab"	3293
#39	"Search Keytruda"	3291
#38	"Search pembrolizumab",	3285
#37	"Search ""pembrolizumab"" [Supplementary Concept]"	1337
#36	"Search (((((((("Hemangiosarcoma"[Mesh]) OR hemangiosarcoma) OR hemangiosarcomas) OR haemangiosarcoma) OR haemangiosarcomas) OR hemangioendothelioma) OR hemangioendotheliomas) OR haemangioendothelioma) OR haemangioendotheliomas) OR angiosarcoma) OR angiosarcomas"	13332
#35	"Search angiosarcomas"	7679
#34	"Search angiosarcoma"	9046
#33	"Search haemangioendotheliomas"	55
#32	"Search haemangioendothelioma"	4484
#31	"Search hemangioendotheliomas"	4469
#30	"Search hemangioendothelioma"	4484
#29	"Search haemangiosarcomas"	55
#28	"Search haemangiosarcoma"	7293
#27	"Search hemangiosarcomas"	7376
#26	"Search hemangiosarcoma"	7293
#25	"Search ""Hemangiosarcoma""[Mesh]"	6935

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 15.01.2020 r.)

Lp.	Kwerenda	Wynik
1	exp angiosarcoma/	8529
2	angiosarcoma.af.	9569
3	angiosarcomas.af.	1436
4	hemangiosarcoma.af.	1020
5	hemangiosarcomas.af.	225
6	haemangiosarcoma.af.	167
7	haemangiosarcomas.af.	53
8	hemangioendothelioma.af.	4267
9	hemangioendotheliomas.af.	328
10	haemangioendothelioma.af.	460
11	haemangioendotheliomas.af.	54
12	exp hemangioendothelioma/	3911
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	13593
14	exp pembrolizumab/	12417
15	pembrolizumab.af.	13003
16	Keytruda.af.	683
17	lambrolizumab.af.	100
18	SCH-900475.af.	5
19	MK-3475.af.	634
20	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	13146
21	13 and 20	28

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 15.01.2020 r.)

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Hemangiosarcoma] explode all trees	7
#2	(hemangiosarcoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#3	(hemangiosarcomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#4	(haemangiosarcoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#5	(haemangiosarcomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#6	(hemangioendothelioma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
#7	(hemangioendothelomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
#8	(haemangioendothelioma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#9	(haemangioendothelomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#10	(angiosarcoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	84
#11	(angiosarcomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	84
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	102
#13	(pembrolizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1231
#14	(Keytruda):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49
#15	(lambrolizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#16	(SCH-900475):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#17	(MK-3475):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	205
#18	#13 or #14 or #15 or #16 or #17	1238
#19	#12 and #18	1