



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Halaven (erybulina)
w skojarzeniu z Keytruda (pembrolizumab)
we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.173.2020

OT.422.174.2020

Data ukończenia: 12.01.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Eisai GmbH, Merck Sharp & Dohme B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Eisai GmbH i 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Wykaz wybranych skrótów

ADIC	schemat chemioterapii w skład, którego wchodzi dakarbazyna + doksorubicyna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CBR	Wskaźnik korzyści terapeutycznych (ang. clinical benefit rate)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTH	Chemioterapia
ECOG	Skala sprawności ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group Scale)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURACAN	European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer (ang. French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
LMS	Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (ang. leiomyosarcoma)
MTM	Mięśniaki tkanek miękkich
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression free survival)
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
SFT	Solitary fibrous tumor
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań dodatkowych włączonych do przeglądu.....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	16
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	17
6. Konkurencyjność cenowa	22
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	24
8. Piśmiennictwo	25
9. Załączniki.....	26
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	26

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismami z dnia 17.12.2020 r. znak PLD.4530.3907.2020.1.AB oraz PLD.4530.3963.2020.1.AB z dnia 18.12.2020 r. Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w skojarzeniu:

- Halaven (erybulina) roztwór do wstrzykiwań, fiołka 0,88 mg/2 ml
- Keytruda (pembrolizumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 25 mg/ml

we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Z informacji dodatkowych dołączonych do zlecenia MZ wynika, iż wniosek dotyczy chorego z rozpoznaniem mięsak wątroby, stan po resekcji lewego płata wątroby, z przerzutami do płuc. Stan ogólny chorego określa się jako bardzo dobry, a stan sprawności wg skali ocenia się na ECOG - 0. Pacjent jest osobą młodą, aktywną zawodowo bez chorób współtowarzyszących.

Stosowanie skojarzenia produktów leczniczych Halaven (erybulina) i Keytruda (pembrolizumab) nie podlegało dotychczas ocenie Agencji.

Problem zdrowotny

Mięsaki to pierwotne nowotwory tkanki łącznej i tkanek miękkich, powstające na skutek niekontrolowanego wzrostu patologicznych komórek. Termin ten obejmuje grupę nowotworów złośliwych wywodzących się z tkanki innej niż nabłonkowa.

Włóknakiomięsak zbudowany jest z fibroblastów i miofibroblastów. Charakteryzuje się powolnym wzrostem tworząc rozległe, głębokie i zbite masy.

Złośliwe nowotwory tkanek miękkich (mięsaki tkanek miękkich [MTM]) stanowią 1% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych (u dzieci 10-15%). W Polsce liczbę MTM szacuje się na ~1000 nowych przypadków rocznie. W Europie zapadalność roczna wynosi ~4/100 000. Nowotwory tkanek miękkich mogą występować w każdym wieku, ale częstość ich występowania zwiększa się z wiekiem i jest nieco większa u mężczyzn.

Włóknakiomięsak (*fibrosarcoma*) jest rzadko diagnozowanym nowotworem, stanowi jedynie około 3% mięsaków tkanek miękkich u dorosłych. U ok. 12-22% pacjentów występują przerzuty.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W badaniu obserwacyjnym DeVito 2015 roczny wskaźnik rocznego przeżycia całkowitego dla pacjentów z przerzutowym włóknakiomięsakami (n=40) w momencie rozpoznania wynosił 69%, 51% po 3 latach i 26% po 5 latach, natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 54,6 mies. (95% CI: 3,4; 139,8).

Efektywność kliniczna i praktyczna

Ze względu na fakt, iż w wyniku wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających predefiniowane kryteria włączenia, do analizy włączono abstrakt konferencyjny Nathenson 2020 opisujący wyniki jednoramiennego badania II fazy, w którym oceniano skuteczność stosowania erybuliny w skojarzeniu z pembrolizumabem u pacjentów z przerzutowymi mięsakami tkanek miękkich (tłuszczakomięsakami, mięśniakomięsakami gładkokomórkowym lub nieodróżnionym / niesklasyfikowanym mięsakami wielopostaciowym), odnaleziony w ramach przeglądu niesystematycznego. Należy dodać, iż w abstrakcie Nathenson 2020 przedstawiono tylko wyniki uzyskane w populacji z mięśniakiem gładkokomórkowym. W związku z powyższym abstrakt ten nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Niemniej biorąc pod uwagę fakt, iż w swojej opinii Konsultant Wojewódzki dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż jako uzasadnienie dla pozytywnej opinii przytoczyła ww. publikację, zdecydowano o przedstawieniu jej wyników w niniejszej analizie.

Skuteczność

W badaniu w okresie obserwacji kohorty z mięśniakomięsakami gładkokomórkowymi wynoszącym 19,7 tyg. (mediana) nie osiągnięto mediany OS. Mediana PFS w 12 tyg. terapii wyniosła 11,1 tyg. Prawdopodobieństwo

PFS w 12 tyg. wyniosło natomiast 42,1% (90% CI: 27,0% -65,5%). Należy zauważyć, iż warunkiem uznania terapii za skuteczną było prawdopodobieństwo osiągnięcia PFS równego 60% po 12 tyg. terapii.

Po 12. tygodniach obserwacji częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 1 pacjenta. U 5 pacjentów odnotowano stabilizację choroby. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) po 12 tyg. wyniósł 5,3%, natomiast odsetek pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną (CBR) wyniósł 26,3%.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 68% pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia należały: neutropenia, niedokrwistość, utrata masy ciała, biegunka, zwiększenie poziomu lipazy i fosfatazy zasadowej. Wszystkie zdarzenia niepożądane były odwracalne.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: słabość, neutropenia, anoreksja, wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST) i nudności.

Skuteczność i bezpieczeństwo komparatora

Analizę skuteczności komparatora oparto na badaniu jednoramiennym II fazy Valentin 2013 (badanie stanowiące podstawę wytycznych NCCN z 2021 r.). W badaniu tym 5 pacjentom z przerzutowym włókniakomięsakiem w fazie progresji podawano sorafenib w dawce 800 mg dziennie. W badaniu mediana czasu trwania leczenia wyniosła 178 dni.

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu wyniosła 19,7 mies. U 2/5 pacjentów choroba nie postępowała po 9 mies. od rozpoczęcia terapii, podczas gdy 1 mies. przed rozpoczęciem terapii sorafenibem była w fazie progresji (u jednego z pacjentów progresję choroby stwierdzano jeszcze w 60 dniu). U żadnego z pacjentów nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi.

Profil bezpieczeństwa był zbliżony do opisanego w ChPL – najczęstszym zdarzeniem niepożądanym 3. stopnia był zespół dłoniowo-podeszwowy, który wystąpił u 2 pacjentów.

Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktów leczniczych Halaven i Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż zaopiniowała wniosek pozytywnie wskazując: „Aktualnie u przedstawionego pacjenta brak jest możliwości leczenia z uwagi na przebyte leczenie i zastosowanie wszystkich dostępnych metod leczenia. Z uwagi na przetrwałą chorobę i pełną wydolność pacjenta jedynie możliwe do zastosowania jest leczenie eksperymentalne z pełną akceptacją ze strony pacjenta, a przede wszystkim po uzyskaniu zgody z Komisji Bioetycznej.”

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Z informacji dodatkowych przekazanych przez MZ wiadomo, że spośród terapii systemowych, dotychczas stosowano u pacjenta: chemioterapię ADIC (dakarbazyne, doksorubicyna), trabektydine, pazopanib, specyficzną immunoterapię opartą na wirusach oraz bewacyzumab w skojarzeniu z temozolomidem. Populacja pacjentów w analizowanym wniosku jest w młodym wieku, w dobrej kondycji fizycznej.

Odnaleziono 3 dokumenty opisujące postępowanie w leczeniu mięsaka tkanek miękkich, polskie wytyczne PTOK z 2017 r., europejskie ESMO-EURACAN z 2018 r. oraz amerykańskie NCCN datowane na 2021 r., jednakże żaden z odnalezionych dokumentów nie odnosi się do wnioskowanej terapii skojarzonej erybuliną i pembrolizumabem.

Według aktualnych wytycznych europejskich, pacjentów należy leczyć z wykorzystaniem terapii systemowej, o ile pozwala na to ich stan zdrowia, a najlepsze leczenie podtrzymujące powinno być zarezerwowane dla chorych w ciężkim stanie. Wytyczne te zalecają pacjentom udział w badaniach klinicznych (terapię eksperymentalną) o ile to możliwe.

Biorąc pod uwagę dotychczas stosowane leczenie, możliwości terapii wymieniane przez wytyczne oraz aktualny status refundacyjny w Polsce, wśród terapii alternatywnych dla erybuliny w skojarzeniu z pembrolizumabem, można rozważyć: regorafenib (z uwagi na wcześniej stosowaną doksorubicynę), sunitynib lub sorafenib. Sunitynib i regorafenib odrzucono, z uwagi na to, że są to leki z tej samej grupy co pazopanib, a więc mechanizm działania został wykorzystany we wcześniejszych liniach leczenia. Tym samym w ramach niniejszego raportu jako technologię alternatywną dla leczenia erybuliną w skojarzeniu z pembrolizumabem przyjęto sorafenib. Sorafenib podobnie jak pazopanib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych, jednocześnie jednak stanowi inhibitor kinaz serynowo-treoninowych, z tego względu postanowiono przyjmując, iż może on wykazywać inną aktywność przeciwnowotworową niż zastosowany już u pacjenta pazopanib.

Konkurencyjność cenowa

Obliczony na podstawie zleceń MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekami Halaven (erybulina) i Keytruda (pembrolizumab) wyniesie [REDACTED]. Przy założeniu, że 3-miesięczna terapia wymaga zastosowania 21, a nie jak podano w zleceniu MZ 20 fiolek leku Halaven (dawkowanie zgodnie z ChPL), koszt ten wyniesie [REDACTED].

Jako technologię alternatywną przyjęto sorafenib. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Nexavar, przy założeniu dawkowania zgodnie z ChPL wyniesie 57 337 PLN (4 opakowania leku Nexavar).

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

Ze względu na brak możliwości pozyskania danych NFZ dotyczących pacjentów z włókniakomięśakiem wątroby, u których stosowano wiele linii leczenia, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono powyżej.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismami z dnia 17.12.2020 r. znak PLD.4530.3907.2020.1.AB oraz z dnia 18.12.2020 r. PLD.4530.3963.2020.1.AB Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w skojarzeniu:

- Halaven (erybulina) roztwór do wstrzykiwań, fiołka 0,88 mg/2 ml
- Keytruda (pembrolizumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 25 mg/ml

we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Z informacji dodatkowych dołączonych do zlecenia MZ wynika, iż wniosek dotyczy chorego z rozpoznaniem włókniakomięsak wątroby (ang. malignant solitary fibrous tumor), stan po resekcji lewego płata wątroby, z przerzutami do płuc. Stan ogólny chorego określono jako bardzo dobry, a stan sprawności wg skali ECOG oceniono na 0. Pacjent jest osobą młodą, aktywną zawodowo bez chorób współtowarzyszących. W tabeli poniżej przedstawiono przebieg dotychczasowego leczenia.

Tabela 1. Dotychczas zastosowane leczenie u pacjenta, którego dotyczy wniosek

Rok	Rodzaj leczenia
2014	Rozpoznanie i resekcja lewego płata wątroby
2017	Przerzuty do płuc – metastazektomia zmian płucnych 09.2017 r. – 01.2018 r. – chemioterapia ADIC x 6
2018	01.2018 i 03.2018 r. – metastazektomia zmian płucnych (R1) 06.2018 r.– CT kontrolne – choroba stabilna 31.10.2018 r. – progresja zmian płucnych
2019	11.2018 – 01.2019 r. – trabectedyna 02.2019 r. – metastazektomia lewego płuca 05.2019 – 06.2020 r. – pazopan b (powikłanie – zapalenie trzustki) 09.2019 r. – stereotaktyczna radioterapia obustronnych zmian płucnych 9-11.2019 r. – 4 cykle specyficznej immunoterapii na bazie wirusów (Duderstadt Niemcy)
2020	16.03.2020 r. – progresja, zmiana przerzutowa w okolicy lewego podżebrza 15.04.2020 r. – Metastazektomia okolicy lewego podżebrza - guz przerzutowy (Grade 2 wg FNCLCC) 29.06.2020 r. – progresja, nowy guz metastatyczny na obrzeżach prawej nerki Stereotaktyczna radioterapia obustronnych zmian płucnych (brak daty) 28.07.2020 – 9.10.2020 r. – terapia bewacyzumabem i temozolomidem 18-23 09.2020 r. – stereotaktyczna radioterapia zmiany nerki prawej Progresja płucna

Skróty: ADIC – schemat chemioterapii w skład, którego wchodzi dakarbazyna + doksorubicyna, FNCLCC – Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer (ang. French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group)

W informacjach dodatkowych dołączonych do wniosku Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż przedstawiła następującą opinię: *Aktualnie u przedstawionego pacjenta brak możliwości leczenia z uwagi na przebyte leczenie i zastosowanie wszystkich dostępnych metod leczenia. Z uwagi na przetrwałą chorobę i pełną wydolność pacjenta jedynie możliwe do zastosowania jest leczenie eksperymentalne z pełną akceptacją ze strony pacjenta, a przede wszystkim po uzyskaniu zgody z Komisji Bioetycznej.*

Stosowanie skojarzenia produktów leczniczych Halaven (erybulina) i Keytruda (pembrolizumab) nie podlegało dotychczas ocenie Agencji.

Lek Halaven podlegał ocenie Agencji m.in. we wskazaniu tłuszczakomięsak (ICD-10: C48)¹ w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opinia Rady Przejrzystości (368/2019), jak i Agencji (101/2019) były pozytywne.

¹ Raport Agencji nr OT.422.92.2019

Lek Keytruda podlegał ocenie Agencji m.in. we wskazaniu: wielogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41)² w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zarówno opinia Rady Przejrzystości (21/2020), jak i Agencji (10/2020) były negatywne. W uzasadnieniu decyzji Rady oraz Agencji zwrócono uwagę na *brak ewidentnych dowodów naukowych* oraz fakt, iż wnioskowane wskazanie jest wskazaniem off-label.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja i obraz kliniczny

ICD-10: C49 – Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich

Mięsaki to pierwotne nowotwory tkanki łącznej i tkanek miękkich, powstające na skutek niekontrolowanego wzrostu patologicznych komórek. Termin ten obejmuje grupę nowotworów złośliwych wywodzących się z tkanki innej niż nabłonkowa. Mięsaki mogą rozwinąć się z tkanek różnego typu, np. tkanki kostnej, z tkanek miękkich, np. tłuszczowej, mięśniowej, nerwowej, czy też z utkania naczyń krwionośnych i limfatycznych.

Nowotwory tkanek miękkich najczęściej występują w obrębie kończyn dolnych (40%), kończyn górnych (20%), głowy i szyi (10%) oraz tułowia z przestrzenią zaotrzewnową (30%). Charakterystycznym objawem mięsaków tkanek miękkich (MTM) jest niebolesny guz, najczęściej zlokalizowany podpowięziowo.

Wybrane mięsaki tkanek miękkich:

- Tłuszczakomięsak (*liposarcoma*)
- Włókniakomięsak (fibrosarcoma)
- Mięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyo sarcoma*)
- Mięsak gładkokomórkowy (*teiomyosarcoma*)
- Mięsak maziówkowy (*synouial sarcoma*)
- Niezróżnicowany mięsak wielopostaciowy (*undifferentiated pleomorphic sarcoma*)
- Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor - MPNST*)
- Włókniakomięsak guzowaty skóry (*dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP*)
- Mięsak Kaposiego

Źródło: Szczeklik 2017

Włókniakomięsak zbudowany jest z fibroblastów i miofibroblastów. Charakteryzuje się powolnym wzrostem tworząc rozległe, głębokie i zbite masy. W zależności od typu histopatologicznego guza i wieku chorego, wyróżnia się następujące podtypy włókniakomięsaka:

- włókniakomięsak typu dorosłych (adult fibrosarcoma)
- włókniakomięsak typu niemowlęcego (infantile fibrosarcoma)
- śluzakowłókniakomięsak (myxofibrosarcoma)
- włókniakomięsak śluzowaciejący niskiego stopnia (low-grade fibromyxoid sarcoma)
- szklwiejący włókniakomięsak z komórek nabłonkowatych (sclerosing epithelioid fibrosarcoma).

Źródło: Orphanet 2019

Etiologia i epidemiologia

Zwiększone ryzyko zapadalności na mięsaki tkanek miękkich wiąże się z czynnikami środowiskowymi (napromienianie lub ekspozycja na herbicydy, pestycydy, dioksyne, polichlorek winylu), niektórymi zespołami uwarunkowanymi genetycznie (nerwiakowłókniakowatość typu NF1 i NF2, zespół Gardnera, zespół Li-Fraumeni, zespół Wernera), chorobami predysponującymi (zespół Stewarta-Trevesa) i stanami przebiegającymi z immunosupresją.

Źródło: PTOK 2017

Złośliwe nowotwory tkanek miękkich (mięsaki tkanek miękkich [MTM]) stanowią 1% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych (u dzieci 10-15%). W Polsce liczbę MTM szacuje się na ~1000 nowych przypadków

² Raport Agencji nr OT.422.1.2020

rocznie. W Europie zapadalność roczna wynosi -4/100 000. Nowotwory tkanek miękkich mogą występować w każdym wieku, ale częstość ich występowania zwiększa się z wiekiem i jest nieco większa u mężczyzn.

Włókniakomięsak (*fibrosarcoma*) jest rzadko diagnozowanym nowotworem, stanowi jedynie około 3% mięsaków tkanek miękkich u dorosłych.

Źródło: Szczeklik 2017

Zachorowalność w Polsce w 2017 roku na nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich ICD-10 C49 wynosiła 439 przypadków wśród mężczyzn i 428 wśród kobiet. Zarejestrowano 230 zgonów wśród mężczyzn i 268 wśród kobiet.

Źródło: KRN 2019

Rokowanie

Mięsaki tkanek miękkich wykazują silną skłonność do tworzenia przerzutów drogą krwi, najczęściej do płuc. Przerzuty występują u 12-22% pacjentów. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych zdarzają się rzadko (5%).

Do najistotniejszych czynników wpływających na rokowanie u chorych na mięsaki należą: stopień złośliwości histologicznej, wielkość guza pierwotnego, położenie guza (pod- lub nadpowięziowo), obecność przerzutów, stan marginesu chirurgicznego, wystąpienie wznowy. Ocena zaawansowania jest niezbędna w określeniu rokowania i wyborze właściwego sposobu leczenia.

Przeżycia 5-letnie wynoszą 35–75% — najgorsze wyniki uzyskuje się na oddziałach chirurgicznych bez doświadczenia w leczeniu MTM, pośrednie rezultaty (ok. 60%) są publikowane w zbiorczych wynikach wieloośrodkowych badań klinicznych, a najlepsze osiągają wielospecjalistyczne oddziały (zespoły) narządowe w ośrodkach onkologicznych z wykorzystaniem pełnego zakresu zasobów.

Źródło: PTOK 2017, DeVito 2015

Rokowanie w przypadku MTM jest niekorzystne, ale stopniowo się poprawia – obecnie szacuje się, że 5 lat po rozpoznaniu MTM przeżywa 55–80% chorych, u których guz zlokalizowany był w kończynie.

Źródło: Szczeklik 2017

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Wg publikacji DeVito 2015, w którym oceniano ekspresję receptora płytkowego czynnika wzrostu, insulinopodobnego czynnika wzrostu oraz odpowiedź na leczenie sunitynibem i figitumumabem u pacjentów z włókniakomięsakiem tkanek miękkich roczny wskaźnik rocznego przeżycia całkowitego dla pacjentów z przerzutowym włókniakomięsakiem (n=40) w momencie rozpoznania wynosił 69%, 51% po 3 latach i 26% po 5 latach, natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 54,6 mies. (95% CI: 3,4; 139,8).

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych [zlecenie MZ, ChPL Halaven, ChPL Keytruda]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Halaven (erybulina) roztwór do wstrzykiwań, fiołka 0,88 mg/2 ml; op. 1 fiołka Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 25 mg/ml, op. 1 fio ka
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> mięsak wątroby (ICD10: C49*)
Wskazania zarejestrowane	<p>Halaven</p> <ul style="list-style-type: none"> Rak piersi Tłuszczomięsak <p>Leczenie produktem Halaven wskazane jest w terapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym tłuszczakomięsakiem, którzy otrzymali uprzednio terapię wykorzystującą antracyklinę (chyba, że była przeciwwskazana) w leczeniu choroby zaawansowanej lub dającej przerzuty.</p> <p>Keytruda</p> <ul style="list-style-type: none"> Czerniak Niedrobnokomórkowy rak płuca Klasyczny chłoniak Hodgkina Rak urotelialny Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi

	<ul style="list-style-type: none">• Rak nerkowokomórkowy
Wnioskowane dawkowanie	Halaven: 1,4 mg/m ² we wlewie dożylnym, w dniach 1. i 8., a następnie co 3 tygodnie Keytruda: 400 mg we wlewie 30 min. co 6 tygodni
Droga podania	Dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Źródło: ChPL Halaven, ChPL Keytruda (dostęp 29.12.2020 r.), Zlecenie MZ

*Wskazanie szczegółowe ze zlecenia MZ: przerzutowy włókniakomięsak wątroby (ang. malignant solitary fibrous tumor)

Zgodnie z ChPL Halaven produkt ten zarejestrowany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym rakiem piersi oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym tłuszczakomięsakiem.

Zgodnie z ChPL Keytruda produkt ten zarejestrowany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem, w leczeniu osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina, w leczeniu osób dorosłych z rakiem urotelialnym, rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi oraz rakiem nerkowokomórkowym.

Według informacji dołączonych do wniosku u analizowanego pacjenta występuje przerzutowy włókniakomięsak wątroby (ang. malignant solitary fibrous tumor), tym samym wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktów leczniczych Halaven i Keytruda.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania erybuliny w skojarzeniu z pembrolizumabem we wskazaniu mięsak wątroby wykonano przeszukiwanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.12.2020 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Włókniakomięsak wątroby, a w przypadku nieodnalezienia badań w analizowanej populacji założono możliwość włączenia do analizy badań dotyczących populacji pacjentów z rozpoznaniem mięsak tkanek miękkich	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	erybulina w skojarzeniu z pembrolizumabem	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci listu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W związku z faktem, iż w wyniku wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających predefiniowane kryteria włączenia, przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne za pomocą wyszukiwarki google.scholar.com. W ramach powyższego wyszukiwania odnaleziono abstrakt konferencyjny Nathenson 2020 opisujący wyniki badania II fazy, w którym oceniano skuteczność stosowania erybuliny w skojarzeniu z pembrolizumabem u pacjentów z przerzutowymi mięsakami tkanek miękkich (tłuszczakomięsakiem, mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym lub niezróżnicowanym / niesklasyfikowanym mięsakiem wielopostaciowym). Dodatkowo w abstrakcie Nathenson 2020 opisano jedynie wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentów z mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym. Powyższy abstrakt nie spełnia więc kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Niemniej biorąc pod uwagę fakt, iż w swojej opinii Konsultant Wojewódzki dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarz jako uzasadnienie dla pozytywnej opinii przytoczyła ww. publikację, zdecydowano o przedstawieniu jej wyników w niniejszej analizie.

W ramach analizy skuteczności komparatora przytoczono badanie Valentin 2013, na którym oparto zalecenia NCCN 2021.

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Nathenson 2020*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eisai Pharmaceutical/Biotech Company</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Niektórzy z autorów zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p>Badanie fazy II, open label, jednoramienne</p> <p>Cel: ocena skuteczności erybuliny i pembrolizumabu u pacjentów z przerzutowymi mięsakami tkanek miękkich</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Liczba ośrodków: 2 (USA)</p> <p>Interwencja: erybulina 1,4 mg / m² (dzień 1., 8.) i pembrolizumab 200 mg (dzień 1.), co 21 dni</p> <p>Pacjenci kontynuowali terapię do czasu progresji choroby, śmierci lub wystąpienia toksyczności.</p> <p>Okres obserwacji dla kohorty pacjentów z mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym (LMS): 19,7 tyg. (mediana)</p> <p>Okres włączania pacjentów z LMS do badania: 05.2019 - 09.2019</p> <p>Liczba wcześniejszych terapii pacjentów LMS: mediana = 4 (zakres 1 – 7)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Histologicznie potwierdzony tłuszczakomięsak, mięśniakomięsak gładkokomórkowy lub niezróżnicowany / niesklasyfikowany mięsak wielopostaciowy; • Co najmniej jedna wcześniejsza linia chemioterapii (brak ograniczeń dotyczących wcześniejszych linii terapii); • Stan sprawności ECOG równy 0 lub 1; • Choroba mierzalna, zdefiniowana jako co najmniej jedna zmiana, którą można zmierzyć w co najmniej jednym wymiarze; <p>Wybrane kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy przeszli standardową chemioterapię lub radioterapię w ciągu 3 tygodni przed przystąpieniem do badania; • Pacjenci, u których występowały skutki uboczne poprzedniego leczenia (toksyczność stopnia 2. lub wyższego) więcej niż 3 tyg. przed rozpoczęciem badania; • Wcześniejsze leczenie erybuliną lub jakimkolwiek produktem anty-PD-1, PD-L1 lub PD-L2 lub lekiem skierowanym na inny stymulujący lub hamujący receptor komórek T (np. CTLA-4, OX 40, CD137); • Przerzuty do mózgu, które są nieleczone, lub wymagają leczenia w celu opanowania objawów. Pacjenci, u których stwierdzono wcześniej przerzuty do mózgu byli kwalifikowani się do badania, o badania jeśli ukończyli leczenie co najmniej 4 tyg. przed rejestracją, byli stabilni neurologicznie i nie doświadczyli żadnych nowych objawów neurologicznych przez ostatnie 4 tyg. przed włączeniem do badania; • Kobiety w ciąży; • Historia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (≥ 3. stopnia) na którekolwiek przeciwciała monoklonalne; • Niekontrolowane współistniejące choroby, w tym między innymi trwająca lub czynna infekcja, objawowa zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa, arytmia serca; • przewlekłe zakażenia. <p>Liczba pacjentów: 57</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS po 12 tygodniach – przy czym przyjęto, iż terapia zostanie uznana za obiecującą, w przypadku gdy prawdopodobieństwo PFS po 12 tyg. leczenia wyniesie 60%. Ocenę guza (RECIST 1.1) wykonywano podczas badań przesiewowych, a następnie co 6 tygodni. <p>Pozostałe (wybrane) punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • ORR • CBR <p>Ocena bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>Liczba pacjentów z LMS: 19, w tym 11 (58%) z LMS macicy</p> <p>Wiek (populacja ogólna) (mediana): 62 lata (zakres 48 – 80)</p>	

*Źródło informacji dodatkowych, niezawartych w abstrakcie: clinicaltrials.gov - NCT03899805

Skróty: PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate); CBR – współczynnik korzyści terapeutycznych (ang. clinical benefit rate); LMS – mięśniakomięsak gładkokomórkowy (ang. leiomyosarcoma).

Ograniczenia publikacji włączonych do analizy:

- wyniki zaprezentowane w abstrakcie nie odnoszą się do wnioskowanego wskazania;
- publikacja dostępna tylko w formie abstraktu;
- w badaniu Valentin 2013, kryteria włączenia pacjentów uwzględniały przejście nie więcej niż dwóch linii leczenia, a tym samym populacja nie jest zgodna z wnioskowaną, w przypadku której zastosowano 5 linii leczenia systemowego.

3.1.3. Wyniki badań dodatkowych włączonych do przeglądu

SKUTECZNOŚĆ

Wyniki dla kohorty z mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym (LMS)

Przeżycie całkowite (OS)

W okresie follow-up wynoszącym 19,7 mies. (mediana) nie osiągnięto mediany OS.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Mediana PFS w 12 tyg. terapii w populacji pacjentów chorych na mięśniakomięsaka wyniosła 11,1 tyg. Prawdopodobieństwo PFS w 12 tyg. wyniosło natomiast 42,1% (90% CI: 27,0% -65,5%). Należy zauważyć, iż warunkiem skuteczności terapii było prawdopodobieństwo osiągnięcia PFS równego 60% po 12 tyg. terapii.

Odpowiedź na leczenie (ORR) i korzyść kliniczna (CRB)

Po 12. tygodniach obserwacji częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 1 pacjenta. U 5 pacjentów odnotowano stabilizację choroby. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) po 12 tyg. wyniósł 5,3%, natomiast odsetek pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną (CBR) wyniósł 26,3%.

BEZPIECZEŃSTWO

Wyniki dla kohorty z mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym (LMS)

Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 68% pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia należały: neutropenia, niedokrwistość, utrata masy ciała, biegunka, zwiększenie poziomu lipazy i fosfatazy zasadowej. Wszystkie zdarzenia niepożądane były odwracalne.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: słabość, neutropenia, anoreksja, wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST) i nudności.

SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO KOMPARATORA

Analizę skuteczności komparatora oparto na analizie w podgrupach z badaniu jednoramiennym II fazy Valentin 2013 (badanie stanowiące podstawę wytycznych NCCN z 2021 r.). W badaniu tym 5 pacjentom z przerzutowym włókniakomięsakiem w fazie progresji podawano sorafenib w dawce 800 mg dziennie. Kryteria włączenia uwzględniały nie więcej niż dwie wcześniejsze linie leczenia i status wg WHO ≤ 2 .

W badaniu mediana czasu trwania leczenia wyniosła 178 dni.

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu wyniosła 19,7 mies. U 2/5 pacjentów choroba nie postępowała po 9 mies. od rozpoczęcia terapii, podczas gdy 1 mies. przed rozpoczęciem terapii sorafenibem była w fazie progresji (u jednego z pacjentów progresję choroby stwierdzano jeszcze w 60 dniu).

U żadnego z pacjentów nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi.

Profil bezpieczeństwa był zbliżony do opisanego w ChPL – najczęstszym zdarzeniem niepożądanym 3. stopnia był zespół dłoniowo-podeszwowy, który wystąpił u 2 pacjentów.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Halaven

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych występujących w związku ze stosowaniem produktu Halaven należy supresja szpiku kostnego, co objawia się jako neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość oraz powiązane zakażenia. Zgłaszano również rozwój lub nasilenie się występującej wcześniej neuropatii obwodowej. Pośród działań niepożądanych występuje również toksyczność w kierunku układu pokarmowego, co objawia się jako zaburzenia łaknienia, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie oraz zapalenie jamy ustnej. Inne działania niepożądane to zmęczenie, łysienie, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, posocznica oraz ból mięśni szkieletowych.

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, neuropatia obwodowa, ból głowy, duszność, kaszel, nudności, zaparcia, biegunka, wymioty, utrata włosów, ból stawów i mięśni, ból pleców, ból kończyn, zmęczenie, gorączka, zmniejszenie masy ciała.

Keytruda

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Keytruda, stosowanego w monoterapii, należą: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania pembrolizumabu obejmują wystąpienie u pacjentów:

- działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego – u pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego;
- reakcji związanych z infuzją dożylną – u pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja.

Nexavar

Najczęstsze działania niepożądane: biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopa (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA) i wysypka.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

URPL

Na stronie URPL nie odnaleziono sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Halaven.

FDA

Na stronie FDA nie odnaleziono sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Halaven (erybulina) / Keytruda (pembrolizumab).

EMA

Na stronie EMA odnaleziono informację ze spotkania PRAC, które odbyło się w dniach 2-5 września 2019, podczas którego przedstawiono informację o przypadkach rozpoznania gruźlicy u pacjentów stosujących atelizumab, awelumab, cemiplimab, durwalumab, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab. Podczas spotkania ustalono, iż zgłoszone sygnały powinny zostać poddane analizie i priorytyzacji.

Źródło: PRAC 2019

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktów leczniczych Halaven i Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż zaopiniowała wniosek pozytywnie wskazując: *„Aktualnie u przedstawionego pacjenta brak jest możliwości leczenia z uwagi na przebyte leczenie i zastosowanie wszystkich dostępnych metod leczenia. Z uwagi na przetrwałą chorobę i pełną wydolność pacjenta jedynie możliwe do zastosowania jest leczenie eksperymentalne z pełną akceptacją ze strony pacjenta, a przede wszystkim po uzyskaniu zgody z Komisji Bioetycznej.”*

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 29.12.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), <https://pto.med.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>.

Przeprowadzono również wyszukiwanie z zastosowaniem wyszukiwarki google.com.

W ramach niniejszego raportu opisano 3 dokumenty dotyczące leczenia mięsaka tkanek miękkich. Zgodnie z informacjami dołączonymi do zlecenia, populacja docelowa obejmuje pacjentów z przerzutowym mięsakiem wątroby (ang. malignant solitary fibrous tumor), po wielu liniach leczenia, w stadium progresji choroby.

Opis wytycznych ograniczono do terapii systemowej mięsaka tkanek miękkich (MTM) w stadium uogólnionym/ przerzutowym/ progresji, w kolejnych liniach leczenia, ze zwróceniem szczególnej uwagi na podtyp: włóknakiomięsak tkanek miękkich (ang. malignant solitary fibrous tumor).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2017 (Polska)	<p>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsaku tkanek miękkich</p> <p><u>Postępowanie w stadium uogólnienia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podstawą standardowej CTH pierwszej linii są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) [I, A] ± olaratumab (przeciwciało anti-PDGFR-alfa) [I, B]. • Aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel, trabectedyna, erybulina oraz pazopanib w ramach drugiej linii leczenia. Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią i podanie schematów wielolekowych (np. doksorubicyna i dakarbazyna) można rozważać w wybranych typach histologicznych o dużej chemiowrażliwości oraz w przypadkach, w których od odpowiedzi na leczenie zależy możliwość leczenia operacyjnego przerzutów. Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM [II, B] (np. taksoidy — angiosarcoma; gemcytabina ± docetaksel — leiomyosarcoma; trabectedyna — liposarcoma, zwłaszcza myxoid liposarcoma lub leiomyosarcoma [I, A]; ifosfamid — synovial sarcoma; imatynib — dermatofibrosarcoma protuberans; sunitynib — alveolar soft part sarcoma; inhibitory mTOR — PEC-oma/lymphangioliomyomatosis; kryzotylinib — inflammatory myofibroblastic tumor z obecnością rearanżacji genu ALK). • Skuteczność trabectedyny w leczeniu L-mięsaków po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia systemowego potwierdzono w 3 badaniach III fazy z losowym doбором chorych [I, A] oraz w badaniu II fazy potwierdzono korzyść kliniczną z leczenia podtrzymującego do progresji choroby u chorych, u których uzyskano kontrolę choroby po 6 cyklach trabectedyny. • Innym lekiem do stosowania u chorych na zaawansowane MTM (inne niż liposarcoma) po niepowodzeniu wcześniejszej CTH jest pazopanib — wyniki badania z losowym doбором chorych wykazały poprawę przeżyć wolnych od progresji wynoszącą 3 miesiące. • Obiecujące wyniki badań rejestracyjnych, odpowiednio, III i II fazy z losowym doбором chorych, wskazują na aktywność erybuliny w zaawansowanych liposarcoma [I, B] oraz olaratumabu w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu I linii zaawansowanych MTM [IB]. Dla erybuliny wykazano poprawę przeżyć całkowitych w porównaniu z dakarbazyną (mediany 13,5 v. 11,5 miesiąca) w grupie chorych na zaawansowane liposarcoma i leiomyosarcoma po niepowodzeniu przynajmniej 2 linii leczenia systemowego, przy czym korzyść z terapii dotyczyła przede wszystkim chorych na liposarcoma. W badaniu z olaratumabem mediana przeżyć całkowitych wyniosła 26,5 miesiąca (95% CI 20,9–31,7) dla kombinacji z doksorubicyną (66 chorych) oraz 14,7 miesiąca (95% CI 9,2–17,1) dla monoterapii doksorubicyną (67 chorych) (HR 0,46, 95% CI 0,3–0,71, p = 0003), jednak wyniki te wymagają potwierdzenia w trwającym obecnie badaniu III fazy. • W Stanach Zjednoczonych wstępnie zarejestrowano na podstawie wstępnych wyników badania II fazy tazemetostat — inhibitor EZH2 w leczeniu dorosłych chorych na INI1-ujemne epithelioid sarcoma [II, C]. • Postęp w leczeniu systemowym MTM wiąże się z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie, których celem są specyficzne zaburzenia wewnątrzkomórkowych szlaków przemian

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>o podstawowym znaczeniu w etiopatogenezie i progresji nowotworu. Niektóre ze wspomnianych leków zostały zarejestrowane w określonych MTM (Wytyczne podają m.in., że leki posiadającym zarejestrowane wskazania w leczeniu różnych typów histologicznych MTM, z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii jest pazopanib).</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u> <i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i> <i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> <i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i> <i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i> <i>C — Wskazania określane indywidualnie</i></p>
<p>ESMO – EURACAN 2018 (Europa)</p>	<p>Zalecenia z 2018 r. dotyczące postępowania w diagnostyce, leczeniu i późniejszej obserwacji pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich lub mięsakiem trzewnym</p> <p><u>Postępowanie w stadium zaawansowanym/ przerzutowym</u> <u>(opis wytycznych ograniczono do farmakoterapii w kolejnych liniach leczenia):</u></p> <p>Aktywna terapia systemowa powinna być brana pod uwagę u pacjentów z zaawansowanym, progresywnym MTM, nawet tych wcześniej leczonych, jeśli tyko stan pacjenta na to pozwala [II, B].</p> <p>Sama najlepsza terapia podtrzymująca jest alternatywą dla pacjentów w gorszym stanie z zaawansowanym MTM, zwłaszcza gdy u pacjenta były stosowane kolejne linie leczenia. Generalnie, pacjenci z chorobą zaawansowaną, wcześniej leczeni, są kandydatami do udziału w badaniach klinicznych.</p> <p>Po niepowodzeniu chemioterapii opartej na antracyklinach, lub w sytuacji gdy nie można jej zastosować, można przyjąć następujące kryteria, pomimo braku dowodów wysokiej jakości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię, mogą otrzymać ifosfamid, jeśli wcześniej podczas terapii ifosfamidem nie nastąpiła progresja choroby. Wysokie dawki ifosfamidu (14 g/ m²) mogą być opcją dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali standardowe dawki (9 g/ m²) ifosfamidu [IV, C]. • Trabektydyna jest opcją leczenia w drugiej i kolejnych liniach leczenia [I, B] i została zarejestrowana w leczeniu zaawansowanego, wcześniej leczonego MTM. Udowodniono jej skuteczność w leczeniu LMS i tłuszczakomięsaków. W mięsaku śluzowatym raportowano silne działanie antynowotworowe z wczesnymi radiologicznymi zmianami gęstości tkanki. Odnotowano osobliwy wzór odpowiedzi guza, z wczesną fazą zmian tkankowych poprzedzających kurczenie się guza. Korzyści kliniczne ze stosowania trabektedyny wykazano także w innych typach histologicznych. • Randomizowane badanie wykazało korzyść w zakresie PFS średnio 3 miesiące dla pazopanibu podawanego do progresji u pacjentów z zaawansowanym, wcześniej leczonym MTM (wyłączając tłuszczakomięsaki). Z tego powodu jest to opcja leczenia w przypadku MTM innych niż tłuszczakomięsaki [I, B]. • Randomizowane badanie III fazy wykazało przewagę eribuliny nad dakarbazyną u pacjentów z tłuszczakomięsakiem i mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym. Mediana różnicy OS wyniosła 2 miesiące [I, B], ale analiza w podgrupach wskazała, że w tłuszczakomięsakach wyniosła ona 7 miesięcy. Wyniki tego badania doprowadziły do zarejestrowania eribuliny w leczeniu tłuszczakomięsaków [II, A]. • Jedno badanie wykazało, że gemcytabina z docetakselem jest bardziej skuteczna niż sama gemcytabina w drugiej linii chemioterapii, szczególnie w LMS oraz mięsaku niezróżnicowanym pleomorficznie, ale te dane (porównywalne odsetki odpowiedzi, PFS oraz OS) nie zostały potwierdzone w drugim badaniu klinicznym przeprowadzonym wyłącznie u pacjentów z LMS, w obu badaniach wyższa toksyczność dotyczyła skojarzenia gemcytabiny i docetakselu [II, C]. • Gemcytabina w monoterapii wykazała aktywność antynowotworową w LMS i naczyniakomięsaku. Połączenie gemcytabiny i dakarbazyny w większym stopniu poprawiała OS i PFS niż dakarbazyna w randomizowanym badaniu klinicznym [III, B]. • Dakarbazyna ma pewną aktywność w drugiej linii terapii (głównie w LMS oraz w miejscowych włókniakomięsakach). • W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy kontrolowanym placebo, regorafenib poprawiał PFS u pacjentów z zaawansowanym MTM, leczonych wcześniej doksorubicyną. W grupie pacjentów z tłuszczakomięsakiem nie zaobserwowano żadnych korzyści w zakresie przeżycia. Regorafenib powinien być brany pod uwagę jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z zaawansowanym MTM innym niż tłuszczakomięsak, którzy wcześniej byli leczeni doksorubicyną [II, C]. • Istnieją niepotwierdzone dowody na aktywność ki ku czynników molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibitory mTOR w złośliwych guzach z komórek nabłonka okołonaczyniowego [IV, C]; ○ Kryzotyn b w zapalnych guzach miofiblastycznych związanych z translokacjami ALK [IV, C];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sunitynib i cediranib w mięsakach części miękkich pęcherzyków płucnych, gdzie molekularny cel jest jeszcze niejasny [IV, C]; oraz ○ Sunitynib w miejscowych włóknakomięsakach (ang. solitary fibrous tumours) [IV, C]. <p><u>Poziomy dowodów:</u> <i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i> <i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i> <i>III - Prospektywne badania kohortowe</i> <i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i> <i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i> <i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</i></p> <p><u>Konflikt interesów</u> – autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania</u> – brak informacji</p>
NCCN 2021 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z mięśniakiem tkanek miękkich. Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</p> <p>Kolejne linie terapii w zaawansowanej/ przerzutowej chorobie:</p> <p><u>Schematy preferowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib • Trabektydyna [kategoria rekomendacji 1 dla tłuszczakomięśaka i LMS, kategoria 2A dla pozostałych podtypów mięśaka] • Erybulina [kategoria rekomendacji 1 dla tłuszczakomięśaka i LMS, kategoria 2A dla pozostałych podtypów mięśaka] <p><u>Inne schematy rekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dakarbazyna • Ifosfamid • Temozolomid • Winorelbina • Regorafenib <p><u>Przydatne w niektórych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (w myxofibrosarcoma, nieróżnicowanych mięsakach pleomorficznych, naczyńniakomięśaku skóry oraz mięsakach nieróżnicowanych) <p>Włóknakomięśaki:</p> <p><u>Schematy preferowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab i temozolomid • Sunitynib • Sorafen b • Pazopanib <p><u>Inne schematy rekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie inne schematy polecane w MTM o niespecyficznym histologii (powyżej opisano schematy rekomendowane w kolejnych liniach terapii w chorobie zaawansowanej/ przerzutowej) <p><u>Siła dowodów:</u> <i>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i> <i>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i> <i>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe).</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>

Skróty: MTM – mięsak tkanek miękkich, CTH – chemioterapia, ESMO – European Society for Medical Oncology, EURACAN – European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Opis odnalezionych wytycznych

Odnaleziono 3 dokumenty opisujące postępowanie w leczeniu mięsaka tkanek miękkich, polskie wytyczne PTOK z 2017 r., europejskie ESMO-EURACAN z 2018 r. oraz amerykańskie NCCN datowane na 2021 r., jednakże żaden z odnalezionych dokumentów nie odnosi się do wnioskowanej terapii skojarzonej erybuliną i pembrolizumabem.

Wytyczne PTOK 2017 u pacjenta z włóknakiomięsakami tkanek miękkich w stadium uogólnienia w kolejnych liniach leczenia zalecają pazopanib lub trabektydynę.

Wytyczne ESMO-EURACAN 2018 zalecają, aby stosować terapię systemową u leczonych wcześniej pacjentów. Jeśli tylko stan chorego na to pozwala, wytyczne zachęcają do uczestnictwa w badaniach klinicznych. Wśród technologii lekowych, które mogłyby być zastosowane w omawianej populacji rekomendacje wskazują: ifosfamid w wysokich dawkach (u pacjentów leczonych wcześniej ifosfamidem w dawkach standardowych gdy podczas terapii nie nastąpiła progresja), trabektydynę, pazopanib, dakarbazynę lub regorafenib (w przypadku pacjentów leczonych wcześniej doksorubicyną). Wytyczne ESMO-EURACAN 2018 wskazują również na istnienie niepotwierdzonych dowodów na aktywność sunitynibu w leczeniu miejscowych włóknakiomięsaków.

Wytyczne NCCN 2021 wśród preferowanych schematów w leczeniu zaawansowanej lub przerzutowej choroby wymieniają pazopanib, trabektydynę oraz erybulinę, zaś w leczeniu włóknakiomięsaków preferowane terapie to bewacyzumab w skojarzeniu z temozolomidem, sunitynib, sorafenib lub pazopanib. Wśród innych rekomendowanych schematów wytyczne amerykańskie dopuszczają też dakarbazynę, ifosfamid, temozolomid, winorelbinę lub regorafenib. W niektórych sytuacjach dopuszczają również zastosowanie pembrolizumabu.

Warto nadmienić, że najnowsze wytyczne (NCCN) powstały w oparciu o nowe dowody naukowe między innymi dotyczące zastosowania erybuliny.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z przerzutowym włóknakiomięsakami wątroby (ang. malignant solitary fibrous tumor), po wielu liniach leczenia, w stadium progresji choroby. Z informacji dodatkowych przekazanych przez MZ wiadomo, że spośród terapii systemowych, dotychczas stosowano: chemioterapię ADIC (dakarbazyna, doksorubicyna), trabektydynę, pazopanib, specyficzną immunoterapię opartą na wirusach oraz bewacyzumab w skojarzeniu z temozolomidem. Populacja pacjentów w analizowanym wniosku jest w młodym wieku, w dobrej kondycji fizycznej.

Według aktualnych wytycznych europejskich, pacjentów należy leczyć z wykorzystaniem terapii systemowej, o ile pozwala na to ich stan zdrowia, a najlepsze leczenie podtrzymujące powinno być zarezerwowane dla chorych w ciężkim stanie. Wytyczne te zalecają pacjentom udział w badaniach klinicznych (terapię eksperymentalną) o ile to możliwe.

Biorąc pod uwagę dotychczas stosowane leczenie oraz możliwości terapii wymieniane przez wytyczne, wśród terapii alternatywnych dla erybuliny w skojarzeniu z pembrolizumabem, można rozważyć: regorafenib (z uwagi na wcześniej stosowaną doksorubicynę), sunitynib, sorafenib, lub winorelbinę i ifosfamid.

Regorafenib nie jest refundowany w Polsce.

Sunitynib jest aktualnie refundowany w ramach 4 programów lekowych:

- B.3. „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”,
- B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)” w przypadku rozpoznania histologicznego mięsaka pęcherzykowego (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego (udokumentowana kwalifikacja wielospecjalistyczna z udziałem onkologa klinicznego, onkologa radioterapeuty i chirurga onkologa)
- B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”
- B.53. „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.

Sorafenib jest refundowany w ramach 3 programów lekowych:

- B.3. „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”
- B.5. „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”
- B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

Winorelbina i ifosfamid są refundowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii, refundacja obejmuje również jej zastosowanie w ramach kodu ICD-10 C 49.0 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich), zatem zostały wykluczone jako komparator.

Odrzucono również sunitynib i regorafenib, z uwagi na to, że leki te są z tej samej grupy co pazopanib, a więc mechanizm działania został wykorzystany we wcześniejszych liniach leczenia.

Tym samym w ramach niniejszego raportu jako technologię alternatywną dla leczenia erybuliną w skojarzeniu z pembrolizumabem rozważono sorafenib. Należy zauważyć, iż sorafenib podobnie jak pazopanib i sunitynib stanowią drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych receptora VEGF. Sorafenib stanowi jednak jednocześnie inhibitor kinaz serynowo-treoninowych, z tego względu przyjęto, iż może on wykazywać inną aktywność przeciwnowotworową niż zastosowany już u pacjenta pazopanib.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty stosowania leku Keytruda (pembrolizumab) oraz leku Halaven (erybulina). Zgodnie ze zleceniem MZ wartość netto 3-miesięcznej terapii lekiem Keytruda wyniesie [REDAKT] PLN, a wartość netto 3-miesięcznej terapii lekiem Halaven (20 fiolek) wyniesie [REDAKT] PLN. W zleceniu MZ podano wartość netto terapii, czyli koszt z uwzględnieniem marży hurtowej, na podstawie którego analitycy Agencji oszacowali cenę brutto za opakowanie jednostkowe oraz koszt brutto terapii.

Zlecenia MZ zakładają 3-miesięczną terapię lekami Keytruda oraz Halaven. Zgodnie z informacjami przekazanymi w zleceniach, dawkowanie leku Keytruda obejmuje 3 padania we wlewie dożylnym po 400 mg pembrolizumabu (4 fiołki podczas 1 podania), a dawkowanie leku Halaven obejmuje podanie we wlewie dożylnym dawki 1,4 mg/m² w dniach 1. i 8. co 3 tygodnie. Oznacza to, że w ciągu 3 miesięcy (przyjęto 90 dni), pacjent otrzyma lek Halaven w dniach: 1., 8., 29., 37., 58., 66., oraz 87. (3 pełne cykle, 1 podanie z dwóch w czwartym cyklu, łącznie 7 podań). Przyjmując, że średnia powierzchnia ciała pacjentów wynosi 1,8 m², na jedno podanie należy przeznaczyć 2,52 mg erybuliny (z uwagi na brak możliwości przechowywania otwartej fiołki, podczas 1 podania zostaną zużyte 3 fiołki leku Halaven). Podczas 3-miesięcznej terapii zużytych zostanie 12 fiołek leku Keytruda oraz 21 fiołek leku Halaven (zlecenie MZ podaje, że będzie to 20 fiołek).

Z uwagi na fakt, iż wnioskowane opakowanie leku Keytruda tj. 1 fiołka á 100 mg pembrolizumabu, jest obecnie refundowane w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” oraz B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” oszacowano również koszt 3 miesięcznej terapii tym lekiem na podstawie ceny z aktualnego Obwieszczenia MZ.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Keytruda jednego pacjenta w oparciu o cenę ze zlecenia MZ jest [REDAKT] niż oszacowany koszt na podstawie obwieszczenia MZ. Lek Halaven nie jest obecnie refundowany, zatem nie ma ustalonej ceny urzędowej. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 6. Ceny i koszty ocenianej interwencji [zlecenie MZ 325/2020, zlecenie MZ 330/2020, Obwieszczenie MZ]

Kategoria kosztów	Zlecenie MZ (brutto PLN*)	Obwieszczenie MZ (brutto PLN*)
Koszt 1 opakowania poszczególnych leków		
Koszt 1 opakowanie leku Keytruda (25 mg/1 ml, fiołka a 4 ml)	[REDAKT]	14 786,77
Koszt 1 opakowania leku Halaven (0,88 mg/2 ml)	[REDAKT]	nie dotyczy
Koszt 3-miesięcznej terapii poszczególnymi lekami		
Koszt 3-mies. terapii lekiem Keytruda (12 fiołek)	[REDAKT]	177 441,24
Koszt 3-mies. terapii lekiem Halaven według zlecenia MZ (20 fiołek)	[REDAKT]	nie dotyczy
Koszt 3-mies. terapii lekiem Halaven według AOTMiT (21 fiołek)	[REDAKT]	nie dotyczy
Koszt 3-mies. terapii skojarzonej erybuliną i pembrolizumabem		
Koszt 3-miesięcznej terapii skojarzonej według zlecenia MZ (12 fiołek leku Keytruda, 20 fiołek leku Halaven)	[REDAKT]	nie dotyczy
Koszt 3-miesięcznej terapii skojarzonej według AOTMiT (12 fiołek leku Keytruda, 21 fiołek leku Halaven)	[REDAKT]	nie dotyczy

* koszt opakowania zgodny ze zleceniem MZ zawiera jedynie marżę hurtową (5%), podane ceny brutto zawierają również podatek VAT (8%)

Jako technologię alternatywną przyjęto sorafenib. Zgodnie z ChPL Nexavar, zalecana dawka u dorosłych wynosi 400 mg sorafenibu (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg),

co oznacza 4 tabletki na dobę. Jedno opakowanie leku Nexavar zawiera 112 tabletek powlekanych, a więc wystarczy na 28 dni terapii. Przyjmując, że terapia 3-miesięczna obejmuje 90 dni, pacjent będzie potrzebował 4 opakowań leku Nexavar. W poniższej tabeli przedstawiono koszty związane z zastosowaniem technologii alternatywnej – sorafenibu.

Tabela 7. Ceny i koszty technologii alternatywnej [Obwieszczenie MZ]

Kategoria kosztów	Obwieszczenie MZ (brutto PLN*)
Koszt 1 opakowania technologii alternatywnej (sorafenibu)	
Koszt 1 opakowanie leku Nexavar (200 mg, 112 tabl. powl.)	14 334,33
Koszt 3-miesięcznej terapii poszczególnymi lekami	
Koszt 3-mies. terapii lekiem Nexavar (4 opakowania)	57 337,32

* podana cena brutto (wg Obwieszczenia MZ cena hurtowa brutto) zawiera marżę hurtową (5%) oraz podatek VAT (8%).

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

Ze względu na brak możliwości pozyskania danych NFZ dotyczących pacjentów z włókniakomięśakiem wątroby, u których stosowano wiele linii leczenia, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Nathenson 2020	Nathenson M. et. Al. Phase II study of eribulin and pembrolizumab in patients (pts) with metastatic soft tissue sarcomas (STS): Report of LMS cohort., Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 11559-11559., DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.11559
Valentin 2013	Valentin T, Fournier C, Penel N et al., Sorafenib in patients with progressive malignant solitary fibrous tumors: a subgroup analysis from a phase II study of the French Sarcoma Group (GSF/GETO), Invest New Drugs (2013), 31: 1626-1627

Rekomendacje kliniczne

PTOK 2017	Rutkowski P, Ługowska I, Fijuth J et al. Soft tissue sarcomas in adults. Oncol Clin Pract 2017; 13: 181–201.
ESMO 2018	Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv51–iv67, 2018.
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2021 – October 30, 2020.

Pozostałe publikacje

ChPL Halaven	Charakterystyka Produktów Leczniczych Halaven (dostęp 29.12.2020 r.)
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (dostęp 29.12.2020 r.)
Szczekli k 2017	Szczekli k A. et. Al. Interna Szczeklika 2017, Podręcznik chorób wewnętrznych., MP, Kraków 2017, wyd. 8, Wysocki W., Rutkowski P., Wysocka J., Komorowski A., Nowotwory tkanek miękkich i kości, 2098 - 2101.
DeVito 2015	DeVito N. et. Al. Clinical Characteristics and Outcomes for Solitary Fibrous Tumor (SFT): A Single Center Experience., PLoS One. 2015; 10(10): e0140362.
PRAC 2019	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 02-05 September 2019 (dostęp 04.01.2021 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.
Orphanet 2019	Adult Soft Tissue Sarcoma Treatment (PDQ®) (dostęp: 07.01.2021 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania przeprowadzonego w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 29.12.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
8	((eribulin[Title/Abstract] AND pembrolizumab[Title/Abstract])) AND ((metastatic soft tissue sarcoma[Title/Abstract] OR (metastatic soft tissue sarcoma[MeSH Terms]))	1
7	(metastatic soft tissue sarcoma[Title/Abstract] OR (metastatic soft tissue sarcoma[MeSH Terms]))	18,764
6	metastatic soft tissue sarcoma[Title/Abstract]	286
5	metastatic soft tissue sarcoma[MeSH Terms]	18,703
4	pembrolizumab[Title/Abstract]	4,244
3	pembrolizumab[MeSH Terms]	0
2	eribulin[Title/Abstract]	672
1	eribulin[MeSH Terms]	0