



Opinia nr 91/2019

z dnia 23 października 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

Omawiane wskazanie dotyczy pacjentów, którzy rozpoczęli już terapię skojarzoną bewacyzumab+ pembrolizumab i odpowiedzieli na leczenie.

W ramach analiz klinicznej odnaleziono m.in. otwarte randomizowane badanie (Reardom 2018), którego wyniki wskazują na możliwe korzyści zdrowotne ze stosowania wnioskowanego schematu u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym.

Niemniej jednak w badaniu stosowany był inny schemat dawkowania niż określony w zleceniu oraz nie uwzględniono pacjentów z bardzo dużym obciążeniem mutacyjnym.

Mając na uwadze informację z wniosku, dotyczącą rozpoczętego już leczenia wnioskowanych schematem i uzyskaną odpowiedź na leczenie zasadne wydaje się finansowanie leków Keytruda i Avastin w ocenianym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu



z bewacyzumabem we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373).

Ponadto w zleceniu MZ zawarto informacje precyzujące oceniane wskazanie tj.: bardzo duże obciążenie mutacyjne, wcześniejsze leczenie operacyjne – częściowe usunięcie guza, chemio-radioterapia, progresja choroby – guz nieoperacyjny, oraz terapia pembrolizumabem i bevacyzumabem – poprawa stanu ogólnego, zmniejszenie niedowładów, ustanie napadów padaczkowych, zmniejszenie obrzęku. Stan stabilny, utrzymująca się remisja w badaniach obrazowych MR.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Glejak wielopostaciowy należy do grupy glejaków złośliwych. Są to rozlane nowotwory, wyróżniające się cechami anaplazji komórkowej oraz zwiększonego potencjału proliferacyjnego, co powoduje agresywny przebieg kliniczny.

Według obecnie obowiązującej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) wyróżnia się cztery stopnie złośliwości glejaków (G1–4). Najbardziej złośliwym przedstawicielem w tej grupie pierwotnych nowotworów OUN jest glejak wielopostaciowy (łac. *glioblastoma multiforme* – GBM).

Stopień złośliwości określany według klasyfikacji WHO pozwala orientacyjnie ocenić medianę czasu przeżycia chorych z danym nowotworem, która wynosi odpowiednio:

- WHO Grade I (G I) — gwiaździak włosatokomórkowy - przeżycie > 10 lat;
- WHO Grade II (G II) — glejaki naciekające - przeżycie 5–10 lat;
- WHO Grade III (G III) — glejak anaplastyczny, skąpodrzewiak anaplastyczny - przeżycie 2–5 lat;
- WHO Grade IV (G IV) — glejak wielopostaciowy - przeżycie < 2 lat.

Glejak wielopostaciowy stanowi 12–15% wszystkich guzów mózgu. Częstość występowania pierwotnych guzów mózgu waha się między 3,55 a 5,7 przypadków na 100 000 osób – 70% wszystkich pierwotnych guzów mózgu stanowią glejaki. Charakteryzują się dwoma szczytami zachorowalności, pierwszy przypada w dzieciństwie, a drugi między 55. a 65. r.ż. Przeciętna zapadalność na glejaki jest wyższa u kobiet niż u mężczyzn (6 : 1).

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne zwracają uwagę na brak wyznaczonego standardu postępowania w przypadku progresji glejaka wielopostaciowego. Przy nawracającej chorobie wybór terapii powinien być uzależniony od stanu zdrowia pacjenta oraz wcześniejszego leczenia. Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do możliwości zastosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z pembrolizumabem oraz samego pembrolizumabu. Wśród możliwych do zastosowania opcji leczenia wymienia się: ponowną resekcję chirurgiczną, ponowną radioterapię i chemioterapię opartą na pochodnych nitrozomocznika lub temozolomidzie lub leczenie objawowe. Bewacyzumab jest wymieniany przez część wytycznych klinicznych.

W świetle opisanych powyżej wytycznych klinicznych, technologiami możliwymi do zastosowania w omawianym wskazaniu są: powtórny zabieg chirurgiczny, ponowna radioterapia, chemioterapia oraz leczenie objawowe. Technologie te są finansowane ze środków publicznych.

Należy jednak podkreślić, że wytyczne nie odnoszą się do takiej sytuacji klinicznej, której dotyczy aktualna ocena.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz tryb zlecenia MZ (RDTL) przyjęto, iż alternatywną technologią medyczną dla ocenianej jest brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. *Best supportive care*, BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Zgodnie z ChPL produkt Keytryda jest wskazany:

- w monoterapii do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.
- w monoterapii do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.
- w monoterapii 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, tumor proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
- w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.
- w monoterapii 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 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 wedotyńą (ang. BV, *brentuximab vedotin*), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyńą.
- w monoterapii do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.
- w monoterapii 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 do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*) 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 aksytynibem do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. RCC, *renal cell carcinoma*) u osób dorosłych.

Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

Zgodnie z ChPL produkt Avastin jest wskazany:

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.
- w terapii skojarzonej z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi (rejestracja na podstawie badania przeprowadzonego w populacji z przewagą pacjentek HER-2 ujemnych).
- w terapii skojarzonej z kapecytabiną jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną (rejestracja na podstawie badania przeprowadzonego w populacji pacjentek HER-2 ujemnych).
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.
- w skojarzeniu z erlotynibem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).
- w skojarzeniu z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.
- w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.
- w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.
- w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem, w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Zarówno produkt leczniczy Keytrua (pembrolizumab) jak i Avastin (bewacyzumab) nie są zarejestrowane w leczeniu glejaka wielopostaciowego przez EMA.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono:

- Reardon 2018 - otwarte badanie randomizowane opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego w którym uczestniczyli dorośli pacjenci z nawrotowym glejakiem wielopostaciowym (GBM), porównujące schemat pembrolizumab+bewacyzumab (kohorta A) vs. pembrolizumab (kohorta B). W badaniu uczestniczyło 80 pacjentów.
- Kurz 2018 – badanie retrospektywne, którego celem była ocena skuteczności terapii ratunkowej opartej na przeciwciałach monoklonalnych (niwolumab lub pembrolizumab) skierowanych przeciwko immunoregulatorowemu receptorowi PD-1 (ang. *programmed death 1*) podawanych w skojarzeniu z lub bez bewacyzumabu u pacjentów z nawracającymi glejakami o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma* - HGG). Do analizy włączono 31 pacjentów, którzy otrzymali niwolumab (n = 12) albo pembrolizumab (n = 19). Dziesięciu pacjentów (32%) było nieleczonych bewacyzumabem w chwili rozpoczęcia leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem. Podczas leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem 90% (n=28) pacjentów jednocześnie otrzymywało bewacyzumab.
- Schwartz 2018 – opis przypadku 45 letniego pacjenta z glejakiem skroniowym z dużym obciążeniem mutacyjnym i nawrotem po częściowej resekcji guza oraz adjuwantowym leczeniu radio-chemioterapią. Zastosowano terapię bewacyzumabem w skojarzeniu z irynotekanem, zamienioną na pembrolizumab (w dawce (200 mg co 3 tygodnie) w skojarzeniu z bewacyzumabem (w dawce 10mg/kg co 2 tygodnie) z powodu progresji choroby.

W ramach powyższych badań skuteczność oceniano na podstawie następujących punktów końcowych:

- PFS – ang. *Progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- OS – ang. *Overall survival*, przeżycie całkowite.

Skuteczność

Reardon 2018

Przy medianie czasu obserwacji 25,3 miesiąca: PFS dla 6 miesięcy wyniósł: kohorta A: 26,0% (95%CI: 16,3; 41,5); Kohorta B: 6,7% (95%CI: 1,8; 25,4).

Mediana PFS wyniosła: kohorta A: 4,09 miesiąca (95%CI: 2,79; 5,52); kohorta B: 1,43 miesiąca (95%CI: 1,38; 2,7).

Mediana OS wyniosła: kohorta A: 8,8 miesiąca (95%CI: 7,7; 14,2); Kohorta B: 10,3 miesiąca (95%CI: 8,5; 12,5).

Kurz 2018

Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (mPFS) wyniosła 3,2 miesiąca (95%CI: 2,2; 4,2) i nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w PFS u pacjentów otrzymujących niwolumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi pembrolizumab (3,8 miesięcy vs 2,3 miesiąca; p = 0,08). Nie stwierdzono również istotnej różnicy w przeżyciu bez progresji choroby pomiędzy pacjentami otrzymującymi lub nie bewacyzumab (3,2 miesiąca vs. 3,7 miesiąca, p = 0,3).

Mediana przeżycia (OS) wyniosła 6,6 miesiąca (95%CI: 4,2–9,1). Mediana przeżycia w grupie pacjentów otrzymujących niwolumab była dłuższa w porównaniu do pacjentów otrzymujących pembolizumab, jednak nie osiągnęła istotnej statystycznie różnicy (10,9 miesięcy vs. 5,3 miesięcy; $p=0,2$).

Schwartz 2018

W wyniku prowadzonej terapii wzrost guza został spowolniony, ale ostatecznie u pacjenta rozwinęła się postępująca parapareza. Kolejne leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej (imatynibem) było krótkotrwałe, pacjent ostatecznie zmarł 13,8 miesięcy po wstępnej diagnozie.

Bezpieczeństwo

Reardom 2018

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 2 lub 3 występujące u $\geq 10\%$ pacjentów obejmowały: kohortę A - nadciśnienie (50%), zmęczenie (18%), ból głowy (16%), zakażenie (14%) i białkomocz (14%); kohorta B - ból głowy (30%) i zmęczenie (17%). Nie było zdarzeń niepożądanych w stopniu 4 i 5. Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (ang. *at least possibly related*) stopnia 3 i 4: kohorta A: wzrost poziomu ALT i AST (2%); kohorta B: hiperglikemia (3%), obrzęk mózgu (3%).

Dodatkowe informacje nt. bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Avstin do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

Do najcięższych działań niepożądanych należały: perforacje żołądkowo-jelitowe; krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca; tętnicza zakrzepica zatorowa.

Zgodnie z ChPL Keytruda stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowały po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu.

Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) i Keytruda (pembrolizumab). Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wnioskowania w oparciu o przedstawione wyniki mają wpływ następujące kwestie:

- W żadnym badaniu nie podano schematu pembrolizumab i bewacyzumab w dawkowaniu zgodnym z wniosku RDTL, natomiast dawkowanie może mieć wpływ na skuteczność terapii;
- Jedyne badanie prospektywne, randomizowane zostało opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, co ogranicza możliwość weryfikacji i tym samym wnioskowania na podstawie przedstawionych wyników;
- W badaniu retrospektywnym Kurz 2018 poza pembrolizumabem podawano także inny lek skierowany przeciwko immunoregulatorowemu receptorowi PD-1 – niwolumab, natomiast bewacyzumab był podawany u 90% pacjentów;
- W włączonych badaniach nie uwzględniono pacjentów z bardzo dużym obciążeniem mutacyjnym (w tym z mutacją w genie POLE);

- Dane dot. bezpieczeństwa były przedstawione jedynie w jednej w publikacji (Reardom 2018), co znacząco ogranicza wnioskowanie w tym zakresie.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano aktywnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej możliwych do zastosowania.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt 3-miesięcznej terapii schematem bewacyzumab + pembrolizumab pojedynczego pacjenta dla płatnika publicznego wynosi w zależności od uwzględnionego źródła danych kosztowych:

- 140 920,64 zł netto przy uwzględnieniu ceny opakowania na podstawie obwieszczenia MZ,
- ██████████ zł netto PLN przy uwzględnieniu ceny opakowania zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ.

Natomiast koszt rocznej terapii wynosi około:

- 563 682,56 zł przy uwzględnieniu ceny opakowania na podstawie obwieszczenia MZ,
- ██████████ zł przy uwzględnieniu ceny opakowania zgodnie ze zleceniem MZ.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej wskazał, że liczba pacjentów z ocenianym wskazaniem może wynosić rocznie mniej niż 10 osób.

Szacowany koszt dla 10 pacjentów 3 miesięcznej terapii schematem bewacyzumab + pembrolizumab wynosi:

- 1 409 206 zł netto – dane z obwieszczenia MZ,
- ██████████ zł netto – dane ze zlecenia MZ.

Roczny koszt dla 10 pacjentów terapii schematem bewacyzumab + pembrolizumab wynosi:

- 5 636 825 zł netto – dane z obwieszczenia MZ,
- ██████████ zł netto – dane ze zlecenia MZ.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji kliniczne dot. leczenia glejaka wielopostaciowego

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2014;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014;
- European Association for Neuro-Oncology EANO 2014;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016;
- Medical Oncology Spanish Society (SEOM) 2017.

Odnalezione wytyczne kliniczne zwracają uwagę na brak wyznaczonego standardu postępowania w przypadku progresji glejaka wielopostaciowego. Przy nawracającej chorobie wybór terapii powinien być uzależniony od stanu zdrowia pacjenta oraz wcześniejszego leczenia. Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do możliwości zastosowania bewacyzumabu w skojarzeniu

z pembrolizumabem oraz samego pembrolizumabu. Wśród możliwych do zastosowania opcji leczenia wymienia się: ponowną resekcję chirurgiczną, ponowną radioterapię i chemioterapię opartą na pochodnych nitrozomocznika lub temozolomidzie oraz leczenie objawowe. Bewacyzumab jest wymieniany przez rekomendacje europejskie (EANO 2014, ESMO 2014), amerykańskie (ASCO 2016) i hiszpańskie (SEOM 2017) - zaznacza się uzyskiwany w badaniach klinicznych wysoki poziom odpowiedzi na leczenie oraz przedłużenie przeżycia wolnego od progresji, przy jednoczesnym braku udowodnionego wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego. Z kolei wytyczne NICE 2018 nie rekomendują stosowania bewacyzumabu.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.09.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4937.2019.2.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373.), na podstawie 334/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9) oraz raportu nr OT.422.85.2019 „Keytruda (pembrolizumab), Avastin (bevacyczumab) we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9)”. Data ukończenia: 16.10.2019 r.