



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Keytruda (pembrolizumab), Avastin (bevacyzumab)
we wskazaniu:
glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9)
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.85.2019

Data ukończenia: 16.10.2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Roche Registration GmbH i Merck Sharp & Dohme B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration 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 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACSO	American Society for Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CCO	Cancer Care Ontario
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CNS / OUN	ośrodkowy układ nerwowy (ang. <i>Central Nervous System</i>)
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
HR	iloraz hazardów (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IS	wynik istotny statystycznie (ang. <i>Statistically Significant</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
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 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
mITT	zmodyfikowana populacja ITT (ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i>)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i>)
RM/MR	rezonans magnetyczny
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>Stable Disease</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
3.1. Problem zdrowotny.....	10
3.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją.....	16
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	17
6.1. Opis metodyki.....	17
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	17
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	17
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	18
6.3. Wyniki skuteczności	19
7. Bezpieczeństwo stosowania	21
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	21
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	21
9. Konkurencyjność cenowa	23
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	24
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	25
12. Opinie ekspertów.....	28
13. Piśmiennictwo	29
14. Załączniki.....	30

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 27 września 2019 r., znak: PLD.46434.4937.2019.2.AB, PLD.46434.4938.2019.2.AB (data wpływu do AOTMiT 27.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) oraz Avastin (bevacyzumab) we wskazaniu: **glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9)**, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta, dla którego wnioskowana jest oceniana terapia:

Przebieg leczenia:

- **leczenie operacyjne – częściowe usunięcie guza,**
- **chemio-radioterapia, progresja choroby – guz nieoperacyjny,**
- **terapia pembrolizumabem i bevacyzumabem (ze środków własnych) – poprawa stanu ogólnego, zmniejszenie niedowładów, ustanie napadów padaczkowych, zmniejszenie obrzęku. Stan stabilny, utrzymująca się remisja w badaniach obrazowych MR.**

KK w dziedzinie onkologii klinicznej prof. Maciej Krzakowski przekazał dodatkową informację dotyczącą pacjenta: „stwierdzono w przeprowadzonych badaniach molekularnych bardzo duże obciążenie mutacyjne (w tym obecność mutacji genu POLE) (...)”.

Problem zdrowotny

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 (*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 włosowatokomórkowy - 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.**

Skuteczność kliniczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Reardon 2018) oraz opis przypadku Schwartz 2018. Badanie Reardon 2018 było badaniem randomizowanym, otwartym porównującym dwie kohorty (kohorta A stosująca bevacyzumab i pembrolizumab oraz kohorta B stosująca pembrolizumab w monoterapii). Dodatkowo włączono jedno badanie retrospektywne Kurz 2018.

➤ **Badanie Reardon 2018**

Przy medianie czasu obserwacji 25,3 miesiąca: PFS-6 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 (95%CI: 2,79; 5,52); kohorta B: (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).

Wnioski autorów badania: Pembrolizumab podawany w skojarzeniu z bevacyzumabem lub w monoterapii jest dobrze tolerowany, ale ma ograniczoną aktywność w monoterapii w rGBM. Aktywność przeciwnowotworową pembrolizumabu podawanego w skojarzeniu z bevacyzumabem była porównywalna z historycznymi danymi dotyczącymi skuteczności bevacyzumabu w monoterapii.

➤ **Badania retrospektywne 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 miesiący vs 2,3 miesiąca; p = 0,08). Nie stwierdzono również istotnej różnicy w przeżyciu bez progresji choroby pomiędzy pacjentami otrzymującymi lub nie bevacyzumab (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 pembrolizumab, jednak nie osiągnęła istotnej statystycznie różnicy (10,9 miesiący vs. 5,3 miesiący; p=0,2).

Wnioski autorów badania: Terapia ratunkowa niwolumabem lub pembrolizumabem w skojarzeniu z lub bez bevacyzumabu nie zapewnia korzyści w zakresie przeżycia w tej silnie przeleczonej, nieselekcjonowanej populacji pacjentów. Do czasu uzyskania wyników obecnie trwających badań klinicznych stosowanie przeciwciał blokujących PD-1 powinno być rozważane tylko u wybranych osób.

➤ **Opis przypadku Schwartz 2018**

Opis przypadku dotyczy 45 letniego pacjenta z glejakiem skroniowym z dużym obciążeniem mutacyjnym. U pacjenta doszło do nawrotu po częściowej resekcji guza oraz adjuwantowym leczeniu radio-chemioterapią. Zastosowano terapię bevacyzumabem w skojarzeniu z irynotekaniem, zamienioną na pembrolizumab (w dawce 200 mg co 3 tygodnie) w skojarzeniu z bevacizumab (w dawce 10mg/kg co 2 tygodnie) z powodu progresji choroby. Wzrost guza został spowolniony, ale ostatecznie u pacjent rozwinęła się postępująca parapareza. Kolejne leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej (imatynibem) było krótkotrwałe, pacjent ostatecznie zmarł 13,8 miesiący po wstępnej diagnozie.

Bezpieczeństwo

➤ **Badanie Reardon 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 (at least possibly related) stopnia 3 i 4: kohorta A: wzrost poziomu ALT i AST (2%); kohorta B: hiperglikemia (3%), obrzęk mózgu (3%).

Wpływ na wydatki NFZ

Dane kosztowe na podstawie Obwieszczenia MZ

Szacowany koszt dla 10 pacjentów 3 miesięcznej terapii schematem bevacyzumab + pembrolizumab wynosi 1 409 206 netto, zaś koszt rocznej terapii to 5 636 825 netto.

Dane kosztowe na podstawie wniosku RDTL

Szacowany koszt dla 10 pacjentów 3 miesięcznej terapii schematem bevacyzumab + pembrolizumab wynosi ████████ netto, zaś koszt rocznej terapii to ████████ netto.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

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 bevacyzumabu 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. Bevacyzumab 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 bevacyzumabu.

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

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 27 września 2019 r., znak: PLD.46434.4937.2019.2.AB, PLD.46434.4938.2019.2.AB (data wpływu do AOTMiT 27.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) oraz Avastin (bevacyzumab) we wskazaniu: **glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9)**, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta, dla którego wnioskowana jest oceniana terapia:

Przebieg leczenia:

- **leczenie operacyjne – częściowe usunięcie guza,**
- **chemio-radioterapia, progresja choroby – guz nieoperacyjny,**
- **terapia pembrolizumabem i bevacyzumabem (ze środków własnych) – poprawa stanu ogólnego, zmniejszenie niedowładów, ustanie napadów padaczkowych, zmniejszenie obrzęku. Stan stabilny, utrzymująca się remisja w badaniach obrazowych MR.**

3.1. Problem zdrowotny

ICD10: C71.9 – Glejak wielopostaciowy

Definicja

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.

Wankowicz 2014

Klasyfikacja

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 (*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 włosowatokomórkowy - 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.**

Zalecenia PTOK

Epidemiologia

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. Przeciętą zapadalność na glejaki jest wyższa u kobiet niż u mężczyzn (6 : 1).

Wankowicz 2014

Etiologia

Glejak wielopostaciowy podobnie jak inne nowotwory złośliwe powstaje w procesie wielostopniowej transformacji komórek somatycznych, w których dochodzi do akumulacji wielu zaburzeń genetycznych.

Wyróżnia się dwie postaci GBM: pierwotną, która powstaje de novo, oraz wtórną – rozwijającą się na podłożu glejaka o mniejszej złośliwości, zwłaszcza gwiaździka anaplastycznego, ale może także powstać w wyniku transformacji gwiaździków rozlanych (tucznomórkowego, rzadziej włóknistego). Pierwotny GBM występuje najczęściej u osób po 62. r.ż., a czas rozwoju objawów klinicznych jest krótki. Postać wtórna GBM dotyczy młodszej populacji (średnia wieku 45 lat) i jest związana z dłuższym czasem przeżycia [10]. Pod względem histopatologicznym postać pierwotna i wtórna GBM są nie do odróżnienia [11], natomiast pod względem molekularnym stanowią dwie odrębne jednostki. W pierwotnych GBM stwierdza się zmiany molekularne, takie jak: amplifikacja receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) – 36%, delecja genu supresorowego p16 (31%), kontrolującego wzrost komórek przez inhibicję kinaz CDK 4 i CDK 6 oraz mutacja genu supresorowego *PTEN* na chromosomie 10 (25%). Wtórny GBM cechują: mutacja genu białka p53 (60%) oraz nadmierna nadekspresja receptora czynnika płytkowego (*platelet-derived growth factor receptor* – PDGFR).

Wankowicz 2014

Leczenie

Leczenie chirurgiczne

Glejaki złośliwe naciekają mózg poza obszarem uwidacznianym w badaniach obrazowych. Całkowite usunięcie takiego nowotworu jest praktycznie niemożliwe. Cele leczenia chirurgicznego obejmują przedłużenie i poprawę jakości życia oraz uzyskanie rozpoznania histologicznego. W przypadku biegunowej lokalizacji guza w płacie czołowym, skroniowym lub potylicznym po wykonaniu kraniotomii możliwa jest lobektomia z makroskopowo doszczętnym wycięciem nowotworu. W innych lokalizacjach zabieg jest ograniczony do usunięcia guza w granicach zdrowej tkanki (najczęściej zabiegi wykonuje się z użyciem mikroskopu lub lupy operacyjnej). Jeżeli ryzyko zabiegu jest duże z powodu ogólnego stanu zdrowia lub umiejscowienia nowotworu i pacjent nie ma objawów podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, leczenie chirurgiczne może być niecelowe, gdyż spodziewaną korzyść z przedłużenia czasu przeżycia niweczą powikłania i zła jakość życia w przypadku wystąpienia deficytu neurologicznego po zabiegu.

Radioterapia

Ze względu na wybitnie naciekający charakter wzrostu standardem w złośliwych glejakach mózgu jest pooperacyjna RTH. Wybór strategii postępowania i stopnia radykalności leczenia zależy od rokowania.

Wartościową strategią postępowania w glejaku wielopostaciowym jest zastosowanie jednoczesnej radiochemioterapii (RCTH) z następową CTH uzupełniającą. W trakcie RTH stosuje się temozolomid w dawce 75 mg/m² dziennie, a po jej zakończeniu dawka wynosi 200 mg/m² przez 5 dni (6 cykli co 28 dni). Chemioradioterapia pozwala wydłużyć czas przeżycia — dotyczy to zwłaszcza chorych z metylacją promotora genu odpowiedzialnego za syntezę enzymu naprawczego *MGMT*. W glejaku wielopostaciowym pooperacyjna RCTH skojarzona z temozolomidem jest zalecanym postępowaniem pierwszej linii u chorych do 70. roku życia, w dobrym stanie sprawności ogólnej (KPS ≥ 60).

Chemioterapia

Zastosowanie uzupełniającej CTH temozolomidem można rozważyć po zakończeniu RCTH w glejaku wielopostaciowym. U wybranych chorych na złośliwe glejaki (III i IV stopień; ocena na podstawie stanu sprawności, wydolności ważnych układów i przewidywanego przeżycia) po wyczerpaniu innych możliwości leczenia istnieją wskazania do paliatywnej CTH w przypadku progresji nowotworu. Wybór leków stosowanych w ramach paliatywnego postępowania zależy od klinicznej charakterystyki chorych oraz przebytego leczenia (temozolomid — chorzy, którzy nie otrzymywali CRTH).

Zalecenia PTOK

Rokowanie

Pomimo postępów w neurochirurgii, radio- i chemioterapii wskaźnik średniego przeżycia wynosi zaledwie 12,1 miesiący przy stosowaniu radioterapii lub 14,6 miesiący z dodatkowym leczeniem temozolomidem.

Wankowicz 2014

3.1.1. *Charakterystyka wnioskowanej technologii*

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda (pembrolizumab), koncentrat roztworu do infuzji	Avastin (bevacyzumab), koncentrat roztworu do infuzji
Kod ATC	L01XC18 - leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne	L01XC07 - leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Pembrolizumab	Bevacyzumab
Wnioskowane wskazanie	Glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9) – bardzo liczne mutacje w guzie	
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30minut. Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w leczeniu skojarzonym to 200 mg co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian wciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wiekości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji. W leczeniu adjuwantowym czerniaka produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku.	<u>Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC):</u> Zalecana dawka produktu Avastin podawana w postaci infuzji dożylnej to zarówno 5mg/kg masy ciała lub 10mg/kg masy ciała podawana co 2 tygodnie jak i 7,5mg/kg masy ciała lub 15mg/kg masy ciała podawana co 3 tygodnie. <u>Rozsiany rak piersi (mBC): Zalecane dawkowanie produktu Avastin:</u> 10mg/kg mc. raz na 2 tygodnie lub 15mg/kg mc. raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC):</u> Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny Avastin jest podawany jako uzupełnienie chemioterapii opartej na pochodnych platyny przez maksymalnie 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii do wystąpienia progresji choroby. Zalecana dawka produktu Avastin wynosi 7,5mg/kg mc. lub 15mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym. Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC z aktywnymi mutacjami w genie EGFR w skojarzeniu z erlotynibem: Zalecana dawka produktu Avastin stosowanego w skojarzeniu z erlotynibem wynosi 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym. <u>Zaawansowany i (lub) rozsiany rak nerki (mRCC):</u> Zalecane dawkowanie produktu Avastin to 10mg/kg mc. raz na 2 tygodnie we wlewie dożylnym. <u>Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej:</u> Zalecana dawką produktu Avastin wynosi 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym. <u>Rak szyjki macicy:</u> Zalecana dawka produktu Avastin to 15 mg/kg masy ciała podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.
Droga podania	Dożylnie	Dożylnie
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wspomaga 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 m środowisku guza.	Bevacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

Źródło: ChPL Keytruda, ChPL Avastin, Zlecenie MZ.

3.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Produkt leczniczy	Keytruda	Avastin
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r., EMA	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 12 stycznia 2005, Data przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2015.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Czerniak</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.</p> <p>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.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA 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, tumor proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA 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.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA 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.</p> <p><u>Chłoniak Hodgkina</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA 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 wedotyną (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA 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.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest</p>	<p>Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.</p> <p>Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi (rejestracja na postawie badania przeprowadzonego w populacji z przewagą pacjentek HER-2 ujemnych).</p> <p>Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana 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 postawie badania przeprowadzonego w populacji pacjentek HER-2 ujemnych).</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany 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.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany 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).</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany 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 otrzewnej.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany 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.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany 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.</p> <p>Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone</p>

	<p>wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany 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.</p> <p><u>Rak nerwowomórkowy</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aktywinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerwowomórkowego (ang. RCC, renal cell carcinoma) u osób dorosłych.</p>	<p>związkami platyny, w skojarzeniu z paklitaksem i topotekaniem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.</p>
Status leku sierocego	NIE	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Ten produkt wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.</p> <p>Lek oznaczony czarnym trójkątem (produkt podlegający dodatkowemu monitorowaniu).</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu Avastin (zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków).</p>

Źródło: ChPL Keytruda, ChPL Avastin (dostęp 14.10.2019 r.),

Komentarz Agencji

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

Warto zaznaczyć, że w przypadku produktu Avastin, w 2014 r. EMA wydała negatywną decyzję odnośnie dopuszczenia do obrotu leku we wskazaniu obejmującym dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem (dotyczyło stosowania bevacyzumabu w skojarzeniu z radioterapią i temozolomidem). Głównym argumentem decyzji był brak wystarczających dowodów na skuteczność wnioskowanej terapii. Wykazana w badaniu poprawa PFS nie mogła zostać uznana za istotną klinicznie ze względu na ograniczenia w dostępnych metodach pomiaru wielkości guzów mózgu. Ponadto nie odnotowano korzyści w zakresie przeżycia całkowitego OS. W ówczesnej opinii CHMP korzyści ze stosowania Avastin w leczeniu nowo zdiagnozowanego glejaka nie przewyższały ryzyka.

EMA - ChPL Avastin

„Glejak o wysokim stopniu złośliwości

Nie stwierdzono działania przeciwnowotworowego w dwóch wcześniejszych badaniach z zastosowaniem bevacyzumabu i irynotekanu u łącznie 30 dzieci w wieku > 3 lat chorych na glejaka o wysokim stopniu złośliwości wykazującego wznowę lub progresję (CPT-11). Brak wystarczających danych, aby określić bezpieczeństwo i skuteczność bevacyzumabu u dzieci z nowo rozpoznany glejakiem o wysokim stopniu złośliwości.

- *W jednoramiennym badaniu PBTC-022 18 dzieci chorych na glejaka o innej lokalizacji niż most, o wysokim stopniu złośliwości wykazującego wznowę lub progresję (włączając 8 pacjentów z glejakiem wielopostaciowym [IV stopień złośliwości wg WHO], 9 pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym [III stopień] i 1 pacjent z anaplastycznym skąpodrzewiakiem [III stopień]) było leczonych bevacyzumabem w dawce 10 mg/kg w odstępie 2 tygodni, a następnie bevacyzumabem w skojarzeniu z CPT-11 (125-350 mg/m²) podawanych co 2 tygodnie do progresji choroby. Nie stwierdzono obiektywnych (częściowych lub całkowitych) odpowiedzi radiologicznych (w/g kryteriów Macdonalda). Toksyczności i*

działania niepożądane obejmowały nadciśnienie tętnicze i zmęczenie oraz niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego z ostrym deficytem neurologicznym.

- *retrospektywnej analizie danych serii pacjentów leczonych w jednym ośrodku, 12 kolejnych dzieci (2005-2008) chorych na glejaka o wysokim stopniu złośliwości wykazującego wznowę lub progresję (3 ze stopniem złośliwości IV wg WHO, 9 ze stopniem złośliwości III) było leczonych bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg w skojarzeniu z irinotekaniem (125 mg/m²) podawanych co 2 tygodnie. Nie stwierdzono całkowitych odpowiedzi, obserwowano 2 odpowiedzi częściowe (wg kryteriów MacDonalda).*

W randomizowanym badaniu II fazy (BO25041) łącznie 121 pacjentów w wieku od ≥ 3 lat do <18 lat ze świeżo rozpoznaną lokalizacją glejaka mózdzku, nadnamiotową lub podnamiotową albo konarową o wysokim stopniu złośliwości (ang. high-grade glioma, HGG) otrzymywało pooperacyjną radioterapię (RT) i adjuwantowo temozolomid (T) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu: w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, iv.

Badanie nie osiągnęło pierwszorzędowego punktu końcowego wykazującego znamienne wydłużenie EFS (ocenanego przez Centralną Komisję Oceny Radiologicznej (ang. Central Radiology Review Committee, CRRC)) w ramieniu, w którym dodano bewacyzumab do leczenia RT/T w porównaniu z grupą otrzymującą tylko RT/T (HR = 1,44; 95% CI: 0,90; 2,30). Wyniki te były zgodne z wynikami różnych analiz wrażliwości oraz wynikami uzyskanymi w klinicznie istotnych grupach. Wyniki dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych (EFS oceniany przez badacza oraz ORR i OS) były zgodne, pokazując brak poprawy związanej z dodaniem bewacyzumabu w ramieniu RT/T w porównaniu z ramieniem otrzymującym tylko RT/T.

Dodanie produktu leczniczego Avastin do leczenia RT/T nie wykazywało korzyści klinicznej w badaniu BO25041 u 60 ocenianych dzieci ze świeżo rozpoznaną lokalizacją glejaka mózdzku, nadnamiotową lub podnamiotową albo konarową o wysokim stopniu złośliwości (HGG).”

Przedłożenie w/w wyników dla EMA wynikało z konieczności spełnienia przez podmiot odpowiedzialny warunków w ramach Paediatric Investigation Plan. Nie było to związane z chęcią zmiany zarejestrowanych wskazań oraz dodania nowego wskazania¹.

FDA

W 2017 r. Avastin został zarejestrowany przez FDA we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym glejakiem wielopostaciowym. Rejestrację leku oparto na badaniu EORTC 26101 oraz dwóch dodatkowych badaniach: AVF3708g i NCI 06-C-0064E. Badanie EORTC 26101 było otwartym wieloośrodkowym badaniem porównującym skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z lomustyną względem lomustyny w monoterapii. W badaniu tym nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego OS. Mediana PFS był dłuższa w ramieniu Avastin+lomustyna i wynosiła 4,2 miesiąca, natomiast w grupie lomustyny 1,5 miesiąca [HR 0,52; 95% CI: 0.41, 0.64].²

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/avastin-h-c-582-ii-0093-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 16.10.2019)

² https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125085s3191bl.pdf (dostęp: 14-15.10.2019)

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	X (prawdopodobnie)	

Uzasadnienie KK: „Zastosowanie wnioskowanego leczenia może wydłużyć czas przeżycia z poprawą jakości”.

Uzasadnienie KW: „Nie ma danych że ten zestaw leków ma wpływ na którykolwiek z powyższych. Prawdopodobnie największe znaczenie ma zastosowanie bewacyzumabu, który ma właściwości zmniejszające obrzęk mózgu bez konieczności stosowania sterydów”.

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X

Jakość życia pacjentów

Tabela 5. Jakość życia pacjentów przed leczeniem i po leczeniu

Stan pacjenta	Prof. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Stan pacjentów przed leczeniem		
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z chodzeniem
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z samoopieką
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	Umiarkowany ból lub dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Krańcowy niepokój lub przygnębienie
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem	Brak problemów z chodzeniem
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką	Brak problemów z samoopieką
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	Umiarkowany ból lub dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku Tagrisso we wskazaniu rak gruczołowy płuca – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, dokonano przeszukiwania w następujących bazach:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.10.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. *Załączniki*.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do przeglądu.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Komentarz
Populacja	Nawrotowy glejak wielopostaciowy (po leczeniu chirurgicznym i chemio-radioterapii)	-
Interwencja	Avastin (bewacyzumab) 500 mg co 21 dni Keytruda (pembrolizumab) 200 mg co 21 dni	W przypadku braku badań przedstawiających wnioskowany schemat leczenia, włączono badania innym schemacie dawkowania bewacyzumabu i pembrolizumabu
Komparatory	Dowolny	-
Punkty końcowe	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	-.
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia; badania eksperymentalne z grupą kontrolną; badania obserwacyjne z grupą kontrolną; badania jednoramienne, opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy)	W przypadku braku dowodu wysokiej jakości danych, włączano dowody niższej jakości.
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim, pełnotekstowe publikacje	W przypadku braku publikacji pełnotekstowych, włączono publikacje w formie abstraktu konferencyjnego

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Reardom 2018) oraz opis przypadku Schwartz 2018. Dodatkowo włączono jedno badanie retrospektywne Kurz 2018 (częściowo spełniające kryteria włączenia do przeglądu - nie wszyscy pacjenci otrzymywali bewacyzumab).

Szczegółową charakterystykę badania Reardom 2018 przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka badania Reardom 2018

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Reardom 2018 (NCT02337491) <u>Źródło finansowania:</u> Dana-Farber Cancer Institute	Cel: Ocena skuteczność pembrolizumabu podawanego w skojarzeniu z bewacyzumabem lub podawanego osobno w leczeniu nawracającego glejaka wielopostaciowego (GBM). Rodzaj badania:	Dorośli pacjenci z nawrotowym glejakiem wielopostaciowym (glioblastoma multiforme - GBM) Kryteria włączenia: Pierwszy lub drugi nawrót glejaka; Brak wcześniejszego leczenia ukierunkowanego na VEGF/VEGFR; >18 roku życia; Powyżej 70 punktów w skali sprawności Karnofsky'ego; Co najmniej 12 tygodni od zakończenia	Skuteczność (PFS w 6 miesiącu, PFS i OS) i Bezpieczeństwo Progresja choroby oraz odpowiedź na leczenie zostały ustalone zgodnie z kryteriami Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Badanie 2 fazy, randomizowane, otwarte (bez zaślepienia) Interwencja: Kohorta A: Pembrolizumab: w dawce 200 mg w 1 i 22 dniu każdego 42 dniowego cyklu; Bevacizumab: w dawce 10 mg/kg w 1, 15 i 29 dniu każdego 42 dniowego cyklu; Kohorta B: Pembrolizumab: 200 mg w 1 i 22 dniu każdego 42 dniowego cyklu; Okres trwania leczenia: Pacjenci byli leczeni do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, leczenia do 16 cykli.	radioterapii, 4 tygodnie od wcześniejszej chemioterapii i 4 tygodnie od wcześniejszego leczenia operacyjnego (1 tydzień w przypadku biopsji stereotaktycznej); Odpowiednie parametry hematologiczne, nerkowe i wątrobowe; Kryteria wyłączenia: Ciąża, laktacja, inne inwazyjne nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 3 lat; Krwotok zobrazowany w badaniu MRI; Istotnych zaburzeń autoimmunologicznych lub zapalenia płuc w przeszłości; Pacjenci wymagający dużych dawek kortykosteroidów lub terapii immunosupresyjnej (np. deksametazon > 4 mg / dobę w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia badanej terapii); Liczba pacjentów: Kohorta: A n=50; kohorta B n=30;	

Badania retrospektywne Kurz 2018

Celem badanie Kurz 2018 była ocena skuteczności terapii ratunkowej opartej na przeciwciałach monoklonalnych (niwolumab lub pembrolizumab) skierowanych przeciwko immunoregulatorowemu receptorowi PD-1 (PD-1 - *programmed death 1*) podawanych w skojarzeniu z lub bez bewacyzumabu u pacjentów z nawracającymi glejakami o wysokim stopniu złośliwości (HGG). Badanie Kurz 2018 to badanie retrospektywne, pembrolizumab (w dawce 2 mg/kg co każde 3 tygodnie) lub niwolumab (w dawce 3 mg/kg co każde 2 tygodnie) w skojarzeniu z lub bez bewacyzumabu (w dawce 10 mg/kg co każde 2 tygodnie) podano 31 dorosłym pacjentom z nawracających glejakiem wysokiego stopnia.

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.

Opis przypadku Schwartz 2018

Opis przypadku dotyczy 45 letniego pacjenta z glejakiem skroniowym z dużym obciążeniem mutacyjnym. U pacjenta doszło do nawrotu po częściowej resekcji guza oraz adjuwantowym leczeniu radio-chemioterapią. Zastosowano terapię bewacyzumabem w skojarzeniu z irynotekaniem, zamienioną na pembrolizumab (w dawce (200 mg co 3 tygodnie) w skojarzeniu z bewacizumab (w dawce 10mg/kg co 2 tygodnie) z powodu progresji choroby. Wzrost guza został spowolniony, ale ostatecznie u pacjent rozwinęła się postępująca parapareza. Kolejne leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej (imatynibem) było krótkotrwałe, pacjent ostatecznie zmarł 13,8 miesięcy po wstępnej diagnozie.

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ograniczenia:

W żadnym badaniu nie podano schematu pembrolizumab i bewacyzumab w dawkowaniu zgodnym z wniosku RDTL;

Jedynie badanie prospektywne, randomizowane zostało opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego;

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);

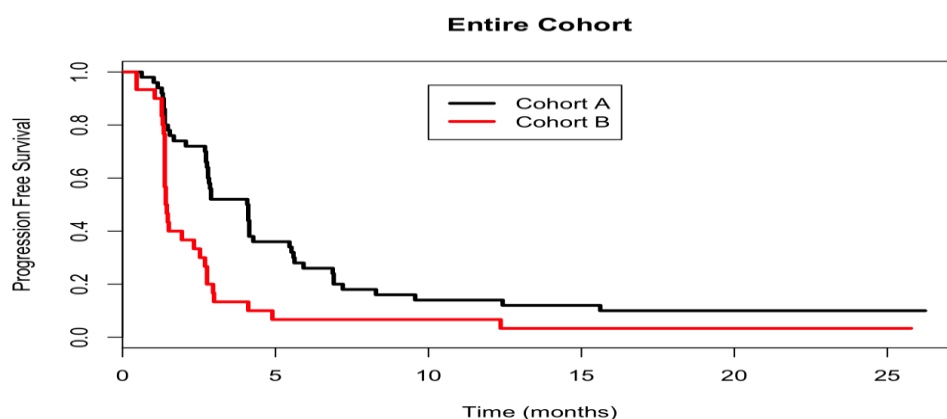
6.3. Wyniki skuteczności

Badanie Reardon 2018

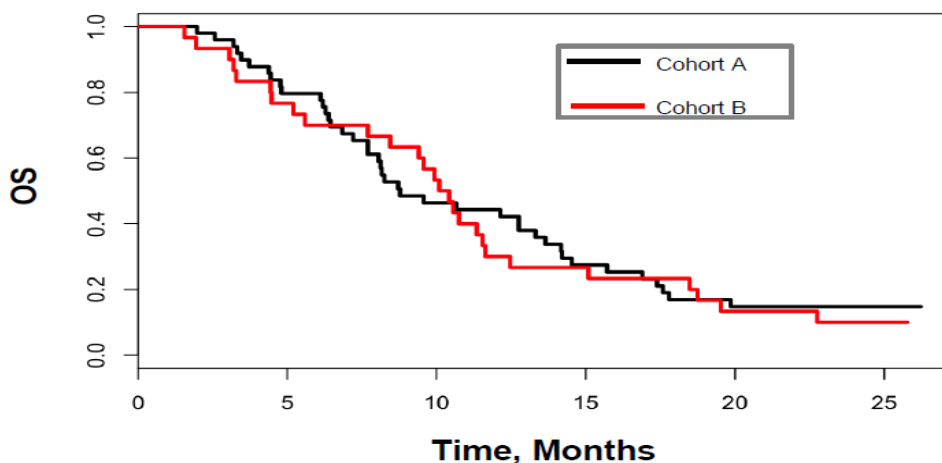
Przy medianie czasu obserwacji 25,3 miesiąca: PFS-6 wynosił: kohorta A: 26,0% (95%CI: 16,3; 41,5); Kohorta B: 6,7% (95%CI: 1,8; 25,4). Mediana PFS wyniosła: kohorta A: 4,09 (95%CI: 2,79; 5,52); kohorta B: (95%CI: 1,38; 2,7). Mediana OS wyniosła: kohorta A: 8,8 miesiąca (95%CI: 7,7; 14,2); Kohorta B: 10,3 miesiąca (95%CI: 8,5; 12,5).

14 stycznia 2018, 10 pacjentów pozostaje przy życiu (kohorta A - 7; kohorta B - 3), w tym 2 otrzymujących badaną terapię [informacja z abstraktu konferencyjnego opublikowanego na stronie <https://ascopubs.org>]. 2 pacjentów pozostaje przy życiu (kohorta A) [informacja z abstraktu konferencyjnego opublikowanego na stronie <https://www.primeoncology.org>].

Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS, kohorta A i B.



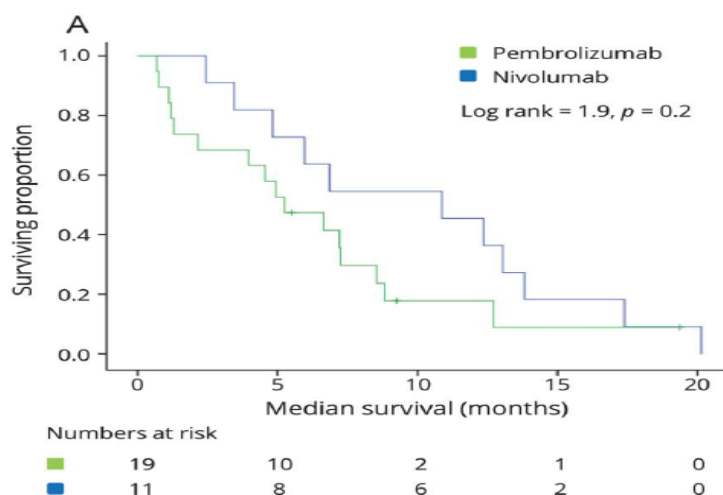
Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS, kohorta A i B.



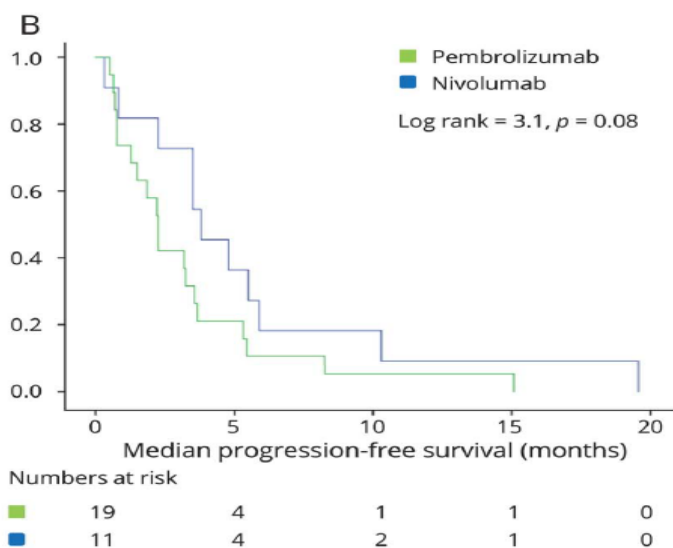
Badania retrospektywne Kurz 2018

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 miesiący vs 2,3 miesiąca; $p = 0,08$). Nie stwierdzono również istotnej różnicy w przeżyciu bez progresji choroby pomiędzy pacjentami otrzymującymi lub nie bevacyzumab (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 pembrolizumab, jednak nie osiągnęła istotnej statystycznie różnicy (10,9 miesiący vs. 5,3 miesiący; $p=0,2$).

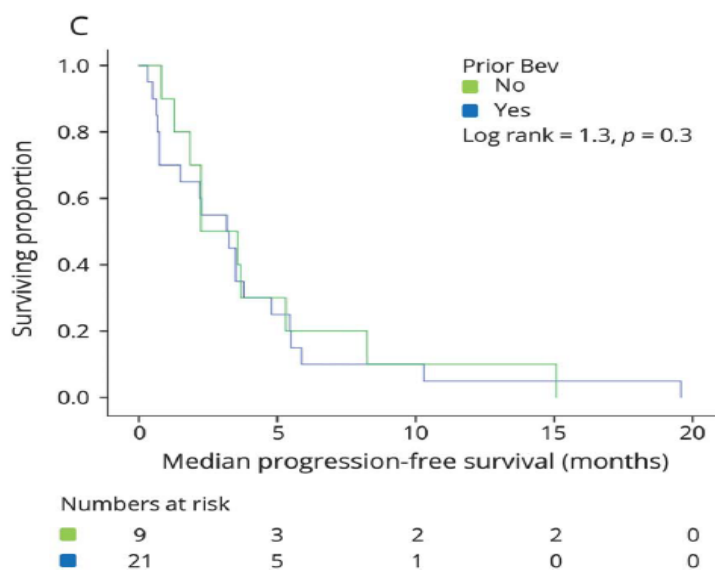
Wykres 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS, pembrolizumab i nivolumab.



Wykres 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS, pembrolizumab i nivolumab.



Wykres 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS, z i bez bevacyzumabu.



7. Bezpieczeństwo stosowania

Badanie Reardon 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%); kohortę B - ból głowy (30%) i zmęczenie (17%). Nie było zdarzeń niepożądanych w stopniu 4 i 5. Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (at least possibly related) stopnia 3 i 4: kohorta A: wzrost poziomu ALT i AST (2%); kohorta B: hiperglikemia (3%), obrzęk mózgu (3%).

7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Avastin/ Keytruda na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin jest oparty na danych pochodzących od 5 700 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

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.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

Z analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia i białkomoczu w trakcie terapii lekiem Avastin prawdopodobnie zależy od dawki leku.

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 (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 4948 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, po resekcji czerniaka stopnia III (leczenie adjuwantowe), 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 i w Tabeli 2 obejmują wszystkie zgłoszone działania niepożądane, 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 (34,1%), wysypka (22,7%), nudności (21,7%), biegunka (21,5%) oraz świąd (20,2%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek 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. Dodatkowo uwagi EMA i FDA dotyczące oceny stosowania Avastinu w glejaku przedstawiono w rozdziale „3.1.2.Status rejestracyjny wnioskowanej technologii”.

Tabela 8. Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii	Ryzyko działań niepożądanych 3 stopnia: 10% (najczęściej nadciśnienie tętnicze, osłabienie, bóle głowy, infekcje) Korzyści są nieznane. Jeśli założyć dane z badania cytowanego wcześniej to mediana OS 8,8 miesiąca. Sumując ryzyko niewielkie, korzyści również.	Określenie proporcji korzyści do ryzyka jest trudne w przypadku nowotworów o niezwykle rzadkim występowaniu.

9. Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano nier refundowanej alternatywnej technologii możliwej do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, tj.: glejak wielopostaciowy.

W poniższej tabeli przedstawiono dane kosztowe dla technologii wnioskowanej.

Tabela 9. Dane kosztowe dla technologii wnioskowanej

Dane kosztowe	Dane kosztowe na podstawie wniosku RDTL*	
	Keytruda	Avastin
Koszt jednej fiołki	██████████	██████████
Koszt miesięcznej terapii	██████████	██████████
Koszt 3 miesięcznej terapii	██████████	██████████
Koszt rocznej terapii	██████████	██████████

*wartość netto

Komentarz Agencji

Istnieją rozbieżności odnośnie kosztów wnioskowanych leków zawartych we wniosku RDTL, a ich cenami z Obwieszczenia MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ cena produktu leczniczego:

Keytruda

- ❖ koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml wynosi 16 899,53 PLN brutto (~14 902,58 PLN netto);
- ❖ proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fioł. wynosi 8 449,76 PLN brutto (~7 451,30 PLN netto);

Avastin

- ❖ koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fioł. po 4 ml wynosi 1 230,39 PLN brutto (~1 085,00 PLN netto);
- ❖ koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml, 1 fioł. po 16 ml wynosi 4 921,56 PLN brutto (~4 340,00 PLN netto).

Biorąc pod uwagę zawarte we wniosku dane dotyczące mocy, dawkowania i liczby fiołek leku Keytruda wydaje się, że wnioskowaną postacią leku jest koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml. Szacowane we wniosku koszty 1 fiołki Keytruda znacznie odbiegają od cen z Obwieszczenia MZ. W związku z niepewnością co do rzeczywistych kosztów wnioskowanej terapii, zdecydowano się przedstawić obliczenia uwzględniające ceny produktu Keytruda i Avastin według Obwieszczenia MZ.

Tabela 10. Koszt technologii wnioskowanej wg Obwieszczenia MZ

Dane kosztowe	Dane kosztowe na podstawie Obwieszczenia MZ**	
	Keytruda^	Avastin^^
Koszt jednej fiołki	~14 902,58 PLN	~1 085,00 PLN
Koszt miesięcznej terapii	~39 740,21 PLN	~7 233,33 PLN
Koszt 3 miesięcznej terapii	~119 220,64 PLN	~21 700,00 PLN
Koszt rocznej terapii	~476 882,56 PLN	~86 800,00 PLN

** wartość netto; ^dla postaci Keytruda 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml; ^^dla postaci Avastin 100 mg/4 ml, 1 fioł. po 4 ml

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

Wielkość populacji docelowej według ekspertów:

- **Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski**, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej: „Występowanie tzw. bardzo dużego obciążenia mutacyjnego u chorych z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego jest niezwykle rzadkie (incydentalne!). Liczba chorych wynosić może rocznie poniżej 10.”

W poniższej tabeli przedstawiono koszt terapii dla 10 pacjentów.

Tabela 11. Szacowany wpływ na wydatki płatnika publicznego

Dane kosztowe*	Dane kosztowe na podstawie wniosku RDTL		Dane kosztowe na podstawie Obwieszczenia MZ	
	Keytruda	Avastin	Keytruda [^]	Avastin ^{^^}
Koszt 3 miesięcznej terapii/	██████████	██████████	~1 192 206, 40 PLN	~217 000,00 PLN
Koszt rocznej terapii	██████████	██████████	~4 768 825, 60 PLN	~868 000,00 PLN

* wartość netto; [^]dla postaci Keytruda 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml; ^{^^}dla postaci Avastin 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml

Dane kosztowe na podstawie Obwieszczenia MZ

Szacowany koszt dla 10 pacjentów 3 miesięcznej terapii schematem bewacyzumab + pembrolizumab wynosi 1 409 206 netto, zaś koszt rocznej terapii to 5 636 825 netto.

Dane kosztowe na podstawie wniosku RDTL

Szacowany koszt dla 10 pacjentów 3 miesięcznej terapii schematem bewacyzumab + pembrolizumab wynosi ██████████ netto, zaś koszt rocznej terapii to ██████████ netto.

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniu 14.10.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia glejaka wielopostaciowego. Mając na uwadze dane o przebiegu wcześniejszego leczenia pacjenta, przy opisie wytycznych skupiono się na informacjach na temat kolejnych linii leczenia. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2014 (Polska)</p>	<p><u>Leczenie chirurgiczne</u> Glejaki złośliwe naciekają mózg poza obszarem uwidacznianym w badaniach obrazowych. Całkowite usunięcie takiego nowotworu jest praktycznie niemożliwe. Cele leczenia chirurgicznego obejmują przedłużenie i poprawę jakości życia oraz uzyskanie rozpoznania histologicznego. W przypadku biegunowej lokalizacji guza w płacie czołowym, skroniowym lub potylicznym po wykonaniu kraniotomii możliwa jest lobektomia z makroskopowo doszczętnym wycięciem nowotworu. W innych lokalizacjach zabieg jest ograniczony do usunięcia guza w granicach zdrowej tkanki (najczęściej zabiegi wykonuje się z użyciem mikroskopu lub lupy operacyjnej). Jeżeli ryzyko zabiegu jest duże z powodu ogólnego stanu zdrowia lub umiejscowienia nowotworu i pacjent nie ma objawów podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, leczenie chirurgiczne może być niecelowe, gdyż spodziewaną korzyść z przedłużenia czasu przeżycia niweczą powikłania i zła jakość życia w przypadku wystąpienia deficytu neurologicznego po zabiegu.</p> <p><u>Radioterapia</u> Ze względu na wybitnie naciekający charakter wzrostu standardem w złośliwych glejakach mózgu jest pooperacyjna RTH. Wybór strategii postępowania i stopnia radykalności leczenia zależy od rokowania.</p> <p>Wartościową strategią postępowania w glejaku wielopostaciowym jest zastosowanie jednoczesnej radiochemioterapii (RCTH) z następową CTH uzupełniającą. W trakcie RTH stosuje się temozolomid w dawce 75 mg/m² dziennie, a po jej zakończeniu dawka wynosi 200 mg/m² przez 5 dni (6 cykli co 28 dni). Chemioradioterapia pozwala wydłużyć czas przeżycia — dotyczy to zwłaszcza chorych z metylacją promotora genu odpowiedzialnego za syntezę enzymu naprawczego <i>MGMT</i>. W glejaku wielopostaciowym pooperacyjna RCTH skojarzona z temozolomidem jest zalecanym postępowaniem pierwszej linii u chorych do 70. roku życia, w dobrym stanie sprawności ogólnej (KPS \geq 60).</p> <p><u>Chemioterapia</u> Zastosowanie uzupełniającej CTH temozolomidem można rozważać po zakończeniu RCTH w glejaku wielopostaciowym. U wybranych chorych na złośliwe glejaki (III i IV stopień; ocena na podstawie stanu sprawności, wydolności ważnych układów i przewidywanego przeżycia) po wyczerpaniu innych możliwości leczenia istnieją wskazania do paliatywnej CTH w przypadku progresji nowotworu. Wybór leków stosowanych w ramach paliatywnego postępowania zależy od klinicznej charakterystyki chorych oraz przebytego leczenia (temozolomid — chorzy, którzy nie otrzymywali CRTH).</p>
<p>EANO 2014 (Europa)</p>	<p>Glejak (stopień IV wg WHO)</p> <p>Standard opieki w przypadku glejaka (wiek <65–70 lat) obejmuje resekcję jeśli wykonalna lub biopsję, a następnie radioterapię oraz chemioterapię złożoną z temozolomidu (sześć cykli) [I A].</p> <p>Starsi pacjenci, którzy nie są kandydatami do jednoczesnej terapii temozolomidem i radioterapią i leczenia adiuwantowego temozolomidem powinni być leczeni samą radioterapią lub samym temozolomidem w zależności od statusu promotora <i>MGMT</i> [I A].</p> <p>W przypadku nawrotów standardy opieki są mniej określone; schematy leczenia pochodnymi nitrozomocznika, ponowne przyjmowanie temozolomidu i bewacyzumab (w zależności od dostępności w danym kraju) to opcje farmakoterapii; jeżeli jest to możliwe, należy rozważyć rekrutację do odpowiednich badań klinicznych [II B]*.</p> <p>Wartość bewacyzumabu w leczeniu postępujących glejaków złośliwych w praktyce klinicznej została uznana za względu na widoczne (choć przejściowe) złagodzenie objawów i „steroid-sparing” efekt. Jednakże wpływ na przeżycie całkowite nie został wykazany. Nie zidentyfikowano żadnej aktywnej substancji, która mogłaby być stosowana w skojarzeniu z bewacyzumabem. Wstępne dane wskazują, że połączenie bewacyzumabu i lomustyny może być lepsze stosowanie tych leków osobno.</p>
<p>ESMO 2014 (Europa)</p>	<p>Glejak (stopień IV wg WHO)</p> <p>Jednoczesna i uzupełniająca chemioterapia temozolomidem TMZ w połączeniu z radioterapią (TMZ / RT → TMZ) znacznie poprawiła medianę 2- i 5-letniego przeżycia w dużym randomizowanym badaniu i jest obecnym standardem opieki dla pacjentów z GBM w wieku do 70 lat [I, A] lub dla starszych pacjentów w dobrym stanie w wieku powyżej 70 lat [II, B].</p> <p>W przypadku obecności zmetylowanego promotora <i>MGMT</i> pacjenci powinni być leczeni samą chemioterapią TMZ, zaś w przypadku niezmetylowanego <i>MGMT</i> – radioterapią [II, A].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Ostatnie duże badania fazy III nowych metod leczenia nie poprawiły przeżycia pacjentów z nowo zdiagnozowanym GBM. Intensyfikacja dawki w leczeniu uzupełniającym lub podtrzymującym TMZ, dodanie cyklengitydu lub bevacyzumabu nie przełożyło się na wydłużenie OS.</p> <p><u>Nawrót choroby</u></p> <p>Brak jednoznacznych rekomendacji dotyczących postępowania w przypadku nawrotu choroby. Wytyczne odnoszą się jedynie do wyników badań klinicznych, nie wskazując zalecanego standardu postępowania.</p> <p>Podczas stosowania bevacyzumabu (\pm irynotekanu) obserwowano wysoki odsetek odpowiedzi, jednak efekt ten jest często krótkotrwały i może wynikać wyłącznie ze zmian przepuszczalności naczyń; wpływ na oczekiwaną długość życia pozostaje nieznany [III, C]*.</p>
<p>ASCO 2016 (Ameryka)</p>	<p>Wytyczne skupiają się na roli radioterapii w leczeniu glejaka.</p> <p>W wytycznych określono, iż dodanie bevacyzumabu do standardowego leczenia nowo zdiagnozowanego glejaka (tj. frakcjonowanej radioterapii z jednoczesnym i adiuwantowym stosowaniem temozolomidu) nie poprawia ogólnego przeżycia i jest związane z większą częstością wczesnych zdarzeń niepożądanych [wysoka jakość dowodów]. Bevacyzumab może jednak przedłużać przeżycie wolne od progresji [umiarkowana jakość dowodów]. Rutynowe dodawanie bevacyzumabu do terapii standardowej poza badaniami klinicznymi wśród pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem nie jest rekomendowane [silna rekomendacja]**. Wpływ bevacyzumabu dodanego do standardowej terapii na jakość życia wymaga dalszych badań.</p>
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Postępowanie w nawracającym glejaku III i IV stopnia</p> <p>Należy rozważyć PCV lub CCNU (lomustyna) jako alternatywę do temozolomidu.</p> <p>Należy rozważyć BSC w przypadku glejaka o wysokim stopniu złośliwości, jeśli inne leczenie prawdopodobnie nie przyniesie korzyści lub jeśli jest to preferowane przez pacjenta.</p> <p>W przypadku osób z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości, powinno się również rozważyć: dalsze leczenie chirurgiczne, dalsza radioterapia.</p> <p>Nie należy oferować bevacyzumabu, erlotynibu lub cediranibu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Nie należy oferować leczenia za pomocą elektromagnetycznych pól terapeutycznych TTF (ang. tumor treating fields).</p> <p>Jeśli zaistnieje potrzeba, poinformuj osoby, które mają nawracające glejaki o wysokim stopniu złośliwości (oraz, odpowiednio, ich krewnych i opiekunów), że dostępne dowody nie przemawiają za zastosowaniem: oleju konopnego immunoterapii, diety ketogenicznej, metforminy, statyn, walgancyklowiru.</p>
<p>SEOM 2017 (Hiszpania)</p>	<p>Glejak - nawrót</p> <p>Schemat PCV lub monoterapia za pomocą pochodnych nitrozomocznika może uzyskać podobną kontrolę guza jak w przypadku temozolomidu [II B].</p> <p>Bevacyzumab: wysokie odsetki odpowiedzi i poprawa w zakresie PFS bez różnic w zakresie OS [I B].</p> <p>TTF nie przedłuża przeżycia w porównaniu do II linii chemioterapii [II D].</p> <p>Ponowne napromienianie (dla małych guzów) [IV C].</p> <p>Ponowna operacja [IV C] \pm BCNU [II C]*.</p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **EANO** - European Association for Neuro-Oncology; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **ASCO** – American Society for Clinical Oncology, **SEOM** - Medical Oncology Spanish Society; **BCNU** – karmustyna; **PCV** – schemat: prokarbazyna + lomustyna (CCNU) + winkrystyna; **TMZ** - temozolomid

*Siła rekomendacji: A - Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja; B - Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane; C - Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna; D - Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane; E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane. Jakość dowodów: I - Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności; II - Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanalizy badań z występującymi niejednorodnościami; III - Prospektywne badania kohortowe; IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów;

** Siła rekomendacji: **silna** - przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach, w których brak wyjątków bądź z małymi wyjątkami; brak obaw dotyczących jakości badania; **umiarkowana** - można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach z niewielkimi kilkoma wyjątkami; drobnymi obawami dotyczącymi jakości badania; **słaba** - Istnieje niewielka pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: ograniczonych dowodach dotyczących korzyści ze stosowania terapii, spójnych wynikach lecz z występującymi znaczącymi odstępstwami; obawach dotyczących jakości badania. Jakość dowodów: **wysoka** - Dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści; **średnia** - można mieć średnią pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści; **niska** - można mieć niewielką pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje duże

prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści; **niewystarczająca** - przedstawione dowody są niewystarczające, aby na ich podstawie wnioskować na temat efektu terapii. Dalsze badania mogą wyjaśnić zaistniałe wątpliwości.

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 bevacyzumabu 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 bevacyzumabu.

Wybór technologii alternatywnej

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

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że w ocenianym wskazaniu nie ma technologii alternatywnej (rozumianej jako aktywne leczenie) dla ocenianej technologii lekowej.

12. Opinie ekspertów

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 13. Opinie ekspertów dotyczące stosownych terapii w glejaku wielopostaciowym (po przeprowadzonej operacji, radio-chemioterapii i dalszej progresji choroby)

Ekspert	Prof. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce	Powtórny zabieg operacyjny; Powtórna radioterapia w technice stereotaktycznej; Chemioterapia; Leczenie objawowe;	Chorzy z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego w stadium nawrotu choroby po leczeniu chirurgicznym oraz radiochemioterapii z udziałem temozolomidu otrzymują chemioterapię z udziałem pochodnych nitrozomocznika (monoterapia lub schematy wielolekowe) lub są poddawani jedynie objawowemu postępowaniu. Chemioterapia z udziałem pochodnych nitrozomocznika ma niewielką wartość. Leczenie bevacyzumabem nie jest w Polsce refundowane.
Technologia najtańsza	Leczenie objawowe;	Najtańszą technologią jest postępowanie objawowe, które jednak jedynie łagodzi objawy choroby bez istotnego wpływu na czas przeżycia.
Technologia najskuteczniejsza	Nie można wskazać, która z opcji leczenia spośród wymienionych powyżej jest najskuteczniejsza. Nie ma badań, które to rozstrzygają.	W przypadku chorego, którego dotyczy wniosek, stwierdzono w przeprowadzonych badaniach molekularnych bardzo duże obciążenie mutacyjne (w tym obecność mutacji genu POLE), co uzasadnia podjęcie leczenia inhibitorem PD-1 (np. niwolumab) w skojarzeniu z lekiem antyangiogennym (Bouffet 2016)*
Technologia rekomendowana	Potencjalne opcje leczenia – tylko dla wybranych chorych: Powtórny zabieg operacyjny; Powtórna radioterapia w technice stereotaktycznej; Chemioterapia; Leczenie objawowe;	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej nie wymieniają wnioskowanej opcji postępowania, ponieważ występowanie wyżej wymienionym punkcie zaburzeń molekularnych jest niezwykle rzadkie.

*W publikacji wskazanej przez prof. Krzakowskiego opisano przypadek 2 pacjentów pediatrycznych (rodzeństwo: dziewczynka w wieku 6 lat, brat w wieku 3,5 roku) z glejakiem wielopostaciowym z licznymi mutacjami w genie, z obecnością mutacji POLE. U pierwszego z nich nawrót wystąpił po leczeniu chirurgicznym i radioterapii, natomiast u drugiego po leczeniu chirurgicznym, radioterapii i terapii temozolomidem. Oboje zostali poddani leczeniu niwolumabem w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie. Rezonans magnetyczny wykonany u pierwszego chorego po szóstej infuzji niwolumabu wykazał zmniejszenie guza w zmianach ciemieniowych i całkowity zaniki zmian w płatach czołowych i skroniowych. Z kolei badanie MRI wykonane u brata po 2 miesiącach leczenia niwolumabem wykazało istotne zmniejszenie obrzęku otrzewnowego i zmian guzowatych. Co więcej, odpowiednio po 9 i 5 miesiącach leczenia pacjentka i jej brat wrócili do nauki i wznowili codzienne zajęcia. Według autorów publikacji jest to pierwszy opis trwałej odpowiedzi na monoterapię niwolumabem wśród pacjentów pediatrycznych lub dorosłych z nawracającym glejakiem opornym na standardowe leczenie.

13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Reardon 2018	Reardon DA, et al. J ClinOncol. 2018;36(suppl): Abstract 2006.
Kurz 2018	Sylvia C. Kurz et al. PD-1 inhibition has only limited clinical benefit in patients with recurrent high-grade glioma. Neurology. 2018 Oct 2;91(14):e1355-e1359
Bouffet 2016	Bouffet et al. Immune Checkpoint Inhibition for Hypermutant Glioblastoma Multiforme Resulting From Germline Biallelic Mismatch Repair Deficiency. J Clin Oncol. 2016 Jul 1;34(19):2206-11.
Schwartz 2018	Schwartz et al. Extensive leptomeningeal intracranial and spinal metastases in a patient with a supratentorial glioblastoma multiforme, IDH-wildtype: A case report. World Neurosurg. 2018 Dec;120:442-447.

Rekomendacje kliniczne

ASCO 2017	Sulman et al. Radiation Therapy for Glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline. J Clin Oncol 35:361-369.
EANO 2014	Weller et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. <i>Lancet Oncol</i> 2014; 15: e395–403.
ESMO 2014	Stupp et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 25 (Supplement 3): iii93–iii101, 2014
NICE 2018	Brain tumours (primary) and brain metastases in adults (NG99).
PTOK 2014	red. Fjuth J., Dziadziuszko R. Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych.
SEOM 2017	Garcia et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of glioblastoma (2017). <i>Clin Transl Oncol</i> (2018) 20:22–28.

Pozostałe publikacje

ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (dostęp: 10-16.10.2019)
ChPL Avastin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin (dostęp: 10-16.10.2019)
FDA	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125085s319lbl.pdf (dostęp: 15-16.10.2019)
Wankowicz 2014	Wańkowicz P., Nowacki P. Glejak wielopostaciowy - postęp wiedzy na temat patogenezy nowotworu. <i>Annales Academiae Medicae Stetinensis Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej W Szczecinie</i> . 2014, 60, 2, 40-43.

14. Załączniki

1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) – wyszukiwanie 02.10.2019 r.

#9	Search (((pembrolizumab[Title/Abstract]) OR bevacizumab[Title/Abstract])) AND (((("Glioblastoma"[Mesh]) OR Glioblastoma*[Title/Abstract])) AND multiforme[Title/Abstract])	224
#8	Search (pembrolizumab[Title/Abstract]) OR bevacizumab[Title/Abstract]	17583
#7	Search bevacizumab[Title/Abstract]	15062
#6	Search pembrolizumab[Title/Abstract]	2585
#5	Search (((("Glioblastoma"[Mesh]) OR Glioblastoma*[Title/Abstract])) AND multiforme[Title/Abstract])	10399
#4	Search multiforme[Title/Abstract]	13415
#3	Search ("Glioblastoma"[Mesh]) OR Glioblastoma*[Title/Abstract]	39897
#2	Search Glioblastoma*[Title/Abstract]	35112
#1	Search "Glioblastoma"[Mesh]	23721

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – wyszukiwanie 02.10.2019 r.

#1	Glioblastoma/	61460
#2	Glioblastoma*.ab,kw,ti.	53441
#3	#1 or #2	70580
#4	multiforme.ab,kw,ti.	17515
#5	#3 and #4	14787
#6	pembrolizumab.ab,kw,ti.	6397
#7	bevacizumab.ab,kw,ti.	28225
#8	#6 or #7	34432
#9	#8 and #5	66

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – wyszukiwanie 02.10.2019 r.

#1	Glioblastoma/	61460
#2	Glioblastoma*.ab,kw,ti.	53441
#3	#1 or #2	70580
#4	multiforme.ab,kw,ti.	17515
#5	#3 and #4	14787
#6	pembrolizumab.ab,kw,ti.	6397
#7	bevacizumab.ab,kw,ti.	28225
#8	#6 or #7	34432
#9	#8 and #5	543

2. Diagram selekcji badań

