

Pembrolizumab (Keytruda[®]) w 1. linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2023

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD Polska. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
Polska

Spis treści

Spis treści	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Etiologia i patogenezę	11
2.1.2 Rozpoznanie	12
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	14
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	15
2.1.4.1 Śmiertelność	16
2.1.4.2 Chorobowość.....	18
2.1.4.3 Zapadalność	19
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	20
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
2.2 Wybór populacji docelowej.....	27
2.2.1 Ocena potrzeby medycznej w populacji docelowej	28
3 Interwencja - pembrolizumab (Keytruda®)	31
3.1 Charakterystyka interwencji.....	31
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	31
3.1.2 Działania niepożądane	34
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii	37
3.1.4 Kompetencje personelu.....	37
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	37
3.2.1 Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce	37
3.2.2 Wnioskowane warunki refundacji pembrolizumabu.....	38
3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla pembrolizumabu	39
3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	40
3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	41
3.2.6 Refundowane technologie medyczne	44
4 Komparator	46
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora	46
5 Efekty zdrowotne	48
6 Rodzaj i jakość dowodów	50
7 Podsumowanie	51
8 Aneks	53

8.1	Uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT.....	53
	Spis rycin	72
	Spis tabel	73
	Piśmiennictwo	74

Skróty i akronimy

AHS	<i>Alberta Health Service</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i>
CC	Rak szyjki macicy (ang. <i>cervical cancer</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIN	Dysplazja szyjki macicy (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia</i>)
CPS	Łączny wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score</i>)
DES	Dietylostilbestrol
E6	Gen wczesny wirusa (ang. <i>early gene</i>) kodujący białko regulatorowe E6
E7	Gen wczesny wirusa (ang. <i>early gene</i>) kodujący białko regulatorowe E7
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>)
ESGO	<i>European Society of Gynecological Oncology</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FIGO	Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów (ang. <i>Federation of Gynecology and Obstetrics</i>)
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>human papillomavirus</i>)
HSV-2	Wirus opryszczki zwykłej (ang. <i>herpes simplex virus</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LEEP/LLETZ	<i>Loop Electrosurgical Excision Procedure/ Large Loop Excision of Transformation Zone</i>
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCPE	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>

PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death Ligand-1</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PL	Program lekowy
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	Badanie rentgenowskie
SCC	Rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell carcinoma</i>)
SGO	<i>Society of Gynecologic Oncology</i>
SITC	<i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SoC	Leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>)
UE/EOG	Kraje członkowskie Unii Europejskiej i Europejskiego Obszaru Gospodarczego

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową (tj. leczenie I linii).

Rak szyjki macicy (ang. *cervical cancer*, CC) to nowotwór złośliwy narządu rodnej kobiety, który rozwija się w szyjce macicy. Najczęściej nowotwór rozwija się w tak zwanej strefie przejściowej/granicznej pomiędzy dwoma typami nabłonków - gruczołowym, który wyściela jamę macicy i kanał szyjki oraz nabłonkiem płaskim, który pokrywa część pochwową szyjki i pochwę. **Kluczową rolę w rozwoju raka szyjki macicy odgrywa zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego - wykrywany jest niemal we wszystkich przypadkach raka szyjki macicy. W zależności od potencjału onkogennego wirusa, wyróżnia się typy wirusa HPV o wysokim ryzyku rozwoju zmian nowotworowych** - obecnie wymienia się 14 typów: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. Są one związane przyczynowo z powstawaniem nowotworów. W wyniku przetrwałego zakażenia onkogennymi typami wirusa HPV, u kobiet może rozwinąć się rak szyjki macicy, sromu oraz pochwy, zaś u mężczyzn rak prącia. U obu płci może rozwinąć się rak odbytu oraz nowotwory głowy i szyi, w tym rak krtani.

W 2020 roku w Polsce wśród kobiet, rak szyjki macicy znajdował się na 8. miejscu (za rakiem płuca, piersi, okrężnicy, jajnika, trzustki, trzonu macicy i żołądka) pod względem przyczyn zgonów nowotworowych - 3,3% zgonów. Standaryzowany względem populacji świata (ASW) współczynnik umieralności dla raka szyjki macicy w Polsce w 2020 roku wynosił 3,7/100 000 kobiet. W Polsce w 2020 roku odnotowano 1 511 zgonów z powodu raka szyjki macicy. W 2020 roku na świecie odnotowano ponad 600 tys. nowych przypadków raka szyjki macicy i ponad 340 tys. zgonów. W krajach UE/EOG rocznie odnotowuje się 33 tys. zachorowań na raka szyjki macicy i ponad 13 tys. zgonów z tego powodu. **Polska jest krajem o jednym z najwyższych w Europie wskaźników zachorowalności i umieralności na raka szyjki macicy.** W Polsce w 2020 roku odnotowano 1 920 nowych przypadków raka szyjki macicy.

Metoda leczenia raka szyjki macicy zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, a także od decyzji związanej z posiadaniem potomstwa. Ponad 40% kobiet z wczesnym rakiem szyjki macicy zostaje zdiagnozowana w wieku reprodukcyjnym i pragnie zachować płodność. We wczesnych stopniach zaawansowania nowotworu stosuje się leczenie oszczędzające narząd rodny, które polega na miejscowym usunięciu zmian nowotworowych. W zaawansowanym raku szyjki macicy, podstawę terapii stanowi leczenie skojarzone - operacyjne wraz z radiochemioterapią, stosowanymi w różnej kolejności. W stopniu choroby rozsianej, zależnie od stanu miejscowego, lokalizacji przerzutów i stanu ogólnego chorej, stosuje się radiochemioterapię, samą radioterapię lub leczenie jedynie łagodzące objawy. **Rak szyjki macicy jest jednym z nowotworów złośliwych, których można uniknąć stosując się do zasad profilaktyki.** Za najlepszą strategię w profilaktyce raka szyjki uważa się szczepienie młodych kobiet i kontynuowanie cytologicznych badań przesiewowych u zaszczepionych i niezaszczepionych.

Produkt leczniczy Keytruda® jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy dorosłych pacjentek z rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i które nie były wcześniej leczone chemioterapią ogólnoustrojową.

Do czasu wprowadzenia na rynek pembrolizumabu, nie były dostępne opcje leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy z zastosowaniem immunoterapii. Pembrolizumab, w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, został zarejestrowany w USA w październiku 2021 r. i w Europie w kwietniu 2022 r. do leczenia przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 . Pembrolizumab stanowi obecnie jedyną nową oraz skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentek z wnioskowanej populacji docelowej. Pembrolizumab jest również pierwszym lekiem immuno-onkologicznym zatwierdzonym w leczeniu I linii. Może być stosowany w skojarzeniu z lub bez bewacyzumabu, ponieważ ~30% - 40% pacjentów nie toleruje bewacyzumabu. Obecnie nie istnieje żaden program lekowy dotyczący leczenia raka szyjki macicy. W Polsce pacjenci z rakiem szyjki macicy mogą być leczeni za pomocą 15 substancji czynnych finansowanych w ramach katalogu chemioterapii: bewacyzumab, siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina.

Wnioskuje się o refundację terapii pembrolizumabem (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

W Polsce pembrolizumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w siedmiu programach lekowych dotyczących leczenia raka jelita grubego, raka płuca, raka piersi, raka nerki, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka oraz czerniaka skóry lub błon śluzowych. W I połowie 2022 r., pembrolizumab znalazł się na 2. miejscu wśród substancji czynnych finansowanych w ramach onkologicznych PL o największej liczbie leczonych pacjentów, co wskazuje na ugruntowaną pozycję i szerokie zastosowanie leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w ośrodkach polskich.

Zidentyfikowano osiem Agencji HTA/instytucji działających w ochronie zdrowia, które od 2022 roku do 12 czerwca 2023 roku opublikowały informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych/analiz klinicznych i ekonomicznych dla pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których guz wykazuje ekspresję PD-L1. Od 2022 roku opublikowano 5 pozytywnych (NICE 2023, CADTH 2023, SMC 2023, HAS 2022, PBAC 2022) rekomendacji refundacyjnych.

W maju 2023 roku, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) opublikował finalną wersję pozytywnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania pembrolizumabu u dorosłych pacjentek z rakiem szyjki macicy. W opublikowanym dokumencie powołano się na wyniki badania klinicznego, w którym wykazano istotny wpływ pembrolizumabu w połączeniu ze standardowym schematem chemioterapii, z bewacyzumabem lub bez, na poprawę przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby w porównaniu ze standardowym leczeniem. Wskazano także, że stosowanie pembrolizumabu wiązało się z możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi.

Agencje CADTH SMC, HAS i PBAC opracowały rekomendacje refundacyjne w oparciu o istniejące dowody naukowe wskazujące na skuteczność terapii pembrolizumabem. W uzasadnieniu decyzji, agencje powołują się na wyniki pochodzące z badania klinicznego III fazy, w którym wykazano, że terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab, wiązała się z poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo w skojarzeniu z chemioterapią ± bewacyzumab. Kanadyjska agencja CADTH podkreśla, że stosowanie pembrolizumabu wiązało się z możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi, co było określane przez pacjentów jako ważne.

Po dacie rejestracji pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy zidentyfikowano 4 wytyczne kliniczne, w których uwzględniono zastosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy (NICE 2023, SITC 2023, NCI 2022/2023, NCCN 2022). Według wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* z 2023 roku, pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez, jest rekomendowany do stosowania jako opcja leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy u dorosłych, u

których guz wykazuje ekspresję PD-L1 z CPS \geq 1. *National Cancer Institute* przedstawia kilka opcji leczenia raka szyjki macicy, z których jedną jest leczenie pembrolizumabem. Według wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* z 2022 roku, preferowanym schematem I linii leczenia w przypadku nowotworów PD-L1 dodatnich jest pembrolizumab z cisplatyną i paklitakselem. Do tego schematu może być dołączony również bewacyzumab. Wytyczne *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC 2023) wskazują, że u pacjentek z nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 \geq 1, u których doszło do progresji w trakcie lub po chemioterapii, należy rozważyć zastosowanie pembrolizumabu. W przypadku pacjentek z przerzutowym rakiem szyjki macicy, który jest PD-L1 dodatni (CPS \geq 1), należy rozważyć pembrolizumab z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez.

Za komparator dla wnioskowanej interwencji (pembrolizumabu) uznano leczenie standardowe (ang. *standard of care*, SoC) rozumiane jako stosowanie chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyna, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka szyjki macicy rekomendują stosowanie kombinacji chemioterapii opartej na związkach platyny \pm bewacyzumab w I linii leczenia pacjentek z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Rejestracja pembrolizumabu do stosowania w I linii leczenia pozwoliła na wypełnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej związanej z terapią przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy. Dostępne dowody kliniczne pochodzące z randomizowanego badania klinicznego III fazy (KEYNOTE-826) wskazują, że w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (tj. leczenie I linii) terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu **wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 36%** (HR=0,64; 95%CI: 0,50; 0,81; $p<0,001$), zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby wg oceny badacza o 38% (HR=0,62; 0,50; 0,77; $p<0,001$), zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby wg BICR o 40% (HR=0,60; 95%CI: 0,48; 0,75), większym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1 (RR=1,36; 95%CI: 1,18; 1,57; $p<0,001$), większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej (RR=1,73; 95%CI: 1,19; 2,52; $p=0,004$) i częściowej (RR=1,22; 95%CI: 1,00; 1,50; $p=0,049$) odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 oraz zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji choroby (RR=0,31; 95%CI: 0,15; 0,65; $p=0,002$).

Preparat Keytruda® (pembrolizumab) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, dając szansę pacjentkom z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, które wcześniej nie były leczone chemioterapią ogólnoustrojową, **na wydłużenie przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby, bez wpływu na bezpieczeństwo terapii i pogorszenie jakości życia.**

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania pembrolizumabu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

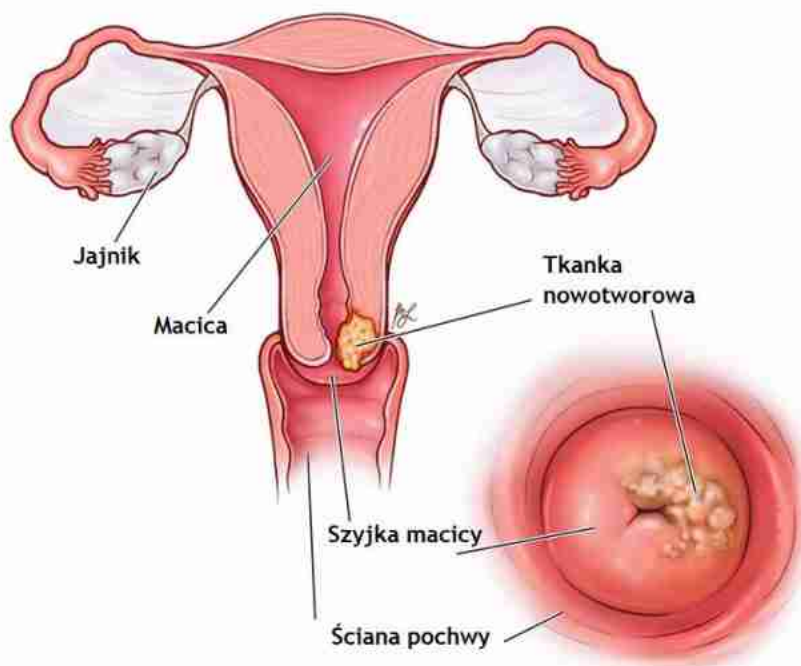
2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak szyjki macicy (ang. *cervical cancer*, CC) to nowotwór złośliwy narządu rodnej kobiety, który rozwija się w szyjce macicy. Najczęściej nowotwór rozwija się w tak zwanej strefie przejściowej/granicznej pomiędzy dwoma typami nabłonków - gruczołowym, który wyściela jamę macicy i kanał szyjki oraz nabłonkiem płaskim, który pokrywa część pochwową szyjki i pochwę (Ryc. 1; Blecharz).

Wyróżnić można trzy główne typy histologiczne raka szyjki macicy - rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC), rak gruczołowy (ang. *adenocarcinoma*) oraz mieszany, wykazujący obecność zarówno struktur gruczołowych, jak i płaskonabłonkowych. Rak płaskonabłonkowy jest najczęstszym typem histopatologicznym raka szyjki macicy i stanowi około 80% przypadków (KRN baza wiedzy). Naciekający rak gruczołowy jest drugim co do częstości występowania rakiem szyjki macicy, stanowi 10-25% przypadków (KRN baza wiedzy, Kornafel 2011).

Ryc. 1 Schemat anatomiczny żeńskich narządów płciowych wraz z miejscem rozwoju raka szyjki macicy (Cleveland Clinic).



Zgodnie z obowiązującą (wydaną w 2018 roku i zrewidowaną w 2019 roku) klasyfikacją stopnia zaawansowania raka szyjki macicy opublikowaną przez Międzynarodową Federację Położników i Ginekologów (ang. *Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO), **wyróżnić można cztery stopnie zaawansowania raka szyjki macicy** (Tab. 1; Bhatla 2019). Im stopień jest wyższy, tym większe jest ryzyko niepowodzenia leczenia pierwotnego oraz mniejsza korzyść ze stosowania radiochemioterapii w porównaniu do samej radioterapii (PTG 2011-2015).

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, **nowotwory złośliwe szyjki macicy obejmują kod C53**, z podziałem na następujące podtypy:

- C53.0 - błona śluzowa kanału szyjki macicy,
- C53.1 - błona śluzowa zewnętrznej powierzchni szyjki macicy,
- C53.8 - zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie szyjki macicy,
- C53.9 - szyjka macicy, umiejscowienie nieokreślone (MSKCiPZ 2008).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Kluczową rolę w rozwoju raka szyjki macicy odgrywa zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego - wykrywany jest niemal we wszystkich przypadkach raka szyjki macicy (KRN baza wiedzy, Onkonet). Wirus HPV należy do rodziny papillomawirusów - istnieje ponad 200 typów HPV, które różnią się między sobą sekwencją DNA w obrębie regionów kodujących białka wczesne E6 i E7 oraz późne białko L1 (Wiernicka, PZHa).

W zależności od potencjału onkogenego wirusa, wyróżnia się typy wirusa HPV o:

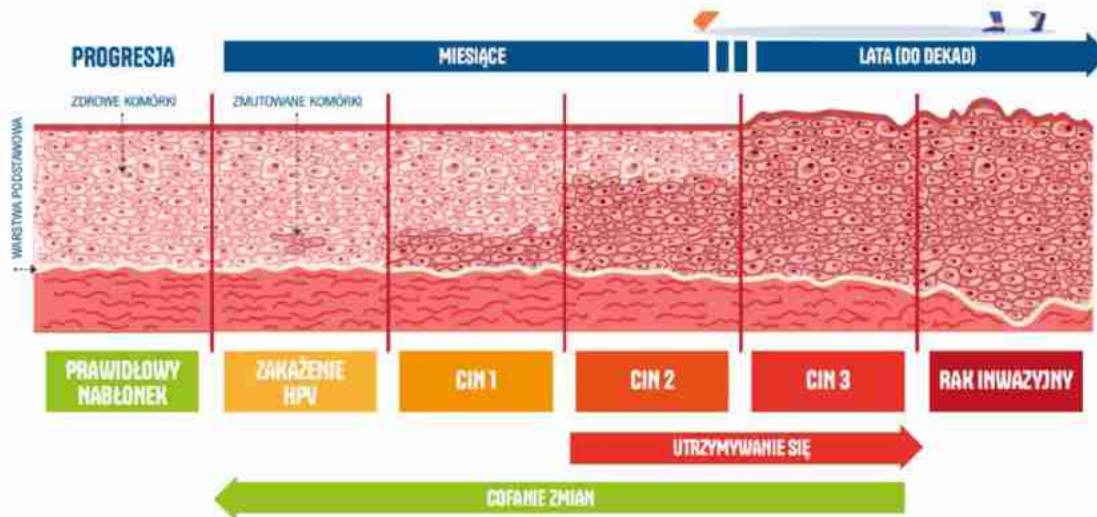
- **wysokim ryzyku rozwoju zmian nowotworowych** - obecnie wymienia się 14 typów: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. Są one związane przyczynowo z powstawaniem nowotworów. W wyniku przetrwałego zakażenia onkogennymi typami wirusa HPV, u kobiet może rozwinąć się rak szyjki macicy, sromu oraz pochwy, zaś u mężczyzn rak prącia. U obu płci może rozwinąć się rak odbytu oraz nowotwory głowy i szyi, w tym rak krtani. Obecnie istnieją dowody kliniczne potwierdzające związek zakażenia onkogennymi typami wirusa HPV z rozwojem wymienionych powyżej nowotworów.
- **niskim ryzyku rozwoju zmian nowotworowych** - obecnie 10 typów: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 82. Odpowiadają one za rozwój łagodnych zmian brodawczakowatych błon śluzowych i skóry - brodawek narządów płciowych oraz nawracającej brodawczakowatości krtani. Wirusy HPV-6 i HPV-11 wywołują niezłośliwe brodawki narządów płciowych (kłykciny) i brodawczaki (PZHa).

Należy zaznaczyć, że przedstawiony podział wirusów HPV na onkogenne i nieonkogenne nie jest ścisły. W zależności od lokalizacji anatomicznej zakażenia, płci, wieku oraz regionu geograficznego różni się dystrybucja typów HPV, a także częstość zakażeń i nosicielstwa (PZHa). Dostępne dane wskazują, że blisko 80% aktywnych seksualnie kobiet oraz mężczyzn miało kontakt z wirusem HPV, jednak u większości z nich zakażenie miało charakter przejściowy. Obecność wirusa HPV stwierdza się w nabłonkach narządów płciowych, okolic krocza, odbytu, w górnych drogach oddechowych i jamie ustnej. Do infekcji wirusem HPV w nabłonku szyjki macicy przyczynić się mogą inne czynniki współwystępujące w momencie zakażenia, takie jak np. palenie papierosów. Wirus HPV przenosi się przez kontakt skórny (ang. *skin-to-skin genital contact*) - jest przekazywany podczas bliskich kontaktów i zakaża komórki nabłonka skóry i błon śluzowych (Kornafel 2011, PZHa).

Przetrwałe zakażenie wirusem HPV, tj. trwające > 24 miesięcy, może w kolejnych latach prowadzić do powstania nowotworu (PZHa). W wyniku zakażenia wirusem HPV dochodzi do

dysplazji, czyli pojawienia się stanu przedrakowego. Dysplazja polega na nieprawidłowości związanej z rozwojem komórek nabłonka szyjki macicy, które potencjalnie mogą doprowadzić do rozwoju raka szyjki macicy. W pierwszej kolejności pojawia się dysplazja małego (CIN1) i średniego (CIN2) stopnia. Dysplazja dużego stopnia (CIN3) jest zmianą ostatniego stopnia poprzedzającą raka szyjki macicy (Ryc. 2; PZH).

Ryc. 2 Schemat rozwoju raka szyjki macicy, od momentu zakażenia wirusem HPV do stwierdzenia inwazyjnej postaci raka (PZH).



Wśród pozostałych czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy wymienia się:

- wczesne rozpoczęcie życia seksualnego,
- dużą liczbę partnerów seksualnych,
- partnerzy seksualni podwyższonego ryzyka - niemonogamiczni, z infekcją HPV,
- wieloletnie stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych,
- dużą liczbę porodów,
- stany zapalne narządu płciowego przenoszone drogą płciową inne niż HPV, np. chłamydia, rzesistek, wirus opryszczki HSV-2,
- palenie/bierne palenie,
- narażenie na DES (dietylostilbestrol), substancję chemiczną przyjmowaną przez kobiety w ciąży w celu zapobiegania poronieniom w latach 1940 - 1970,
- stany obniżonej odporności - infekcja wirusem HIV lub stosowanie leków immunosupresyjnych w związku z przeszczepieniem narządu (ACS 2020, PTOK 2013, KRN baza wiedzy).

2.1.2 Rozpoznanie

Rozpoznanie raka szyjki macicy ustala się na podstawie wyniku badania mikroskopowego (KRN baza wiedzy). Badania dodatkowe, takie jak RTG klatki piersiowej oraz tomografię

komputerową lub MRI jamy brzusznej i miednicy, wykonuje się w celu określenia stopnia zaawansowania choroby i wyboru odpowiedniego leczenia. W procesie diagnostycznym istotna jest również ocena ogólnej sprawności pacjentki oraz jej wola do zachowania płodności (Blecharz).

Badaniem podstawowym jest badanie cytologiczne, które polega na mikroskopowej ocenie komórek pobranych z tarczy i kanału szyjki macicy. Badanie cytologiczne jest badaniem przesiewowym - jego celem jest wykrycie choroby przed wystąpieniem objawów lub zmian przedchorobowych. Wynik badania cytologicznego może stanowić podstawę do przeprowadzenia dalszej diagnostyki - wykonania kolposkopii, biopsji oraz analizy histopatologicznej i/lub molekularnej (KRN baza wiedzy).

Badanie kolposkopowe polega na oglądaniu tarczy szyjki macicy za pomocą mikroskopu o powiększeniu 10x - 20x (Onkonet). Kolposkopia odgrywa kluczową rolę w diagnostyce i leczeniu stanów przedrakowych szyjki macicy. Aby umożliwić ocenę drobnych naczyń krwionośnych oraz zwiększyć kontrast pomiędzy różnymi typami komórek, umieszcza się zielony filtr pomiędzy źródłem światła, a badanym obszarem (Onkonet). Przy nieprawidłowym wyniku badania cytologicznego pobiera się wycinki wskazane w obrazie kolposkopowym (KRN baza wiedzy).

Zidentyfikowanie widocznej zmiany w obrębie szyjki macicy umożliwia pobranie wycinka bez wstępnej oceny kolposkopowej (KRN baza wiedzy). Biopsja polega na pobraniu do badania histopatologicznego fragmentu tkanki pochodzącego z obszaru szyjki macicy, w którym zidentyfikowano zmianę. Biopsja wykonywana jest zazwyczaj w warunkach znieczulenia miejscowego (Onkonet).

Zgodnie z obowiązującą (wydaną w 2018 roku i zrewidowaną w 2019 roku) klasyfikacją stopnia zaawansowania raka szyjki macicy opublikowaną przez Międzynarodową Federację Położników i Ginekologów (ang. *Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO), **wyróżnić można cztery stopnie zaawansowania raka szyjki macicy** (Tab. 1; Bhatla 2019). Im stopień jest wyższy, tym większe jest ryzyko niepowodzenia leczenia pierwotnego oraz mniejsza korzyść ze stosowania radiochemioterapii w porównaniu do samej radioterapii (PTG 2011-2015). Od 2018 roku, do zaktualizowanej klasyfikacji FIGO wprowadzono elementy chirurgiczno-patologiczne oraz radiologiczne do oceny stopnia zaawansowania raka szyjki macicy. Głównym celem wprowadzenia takich zmian jest odpowiednia kwalifikacja do leczenia, która ma na celu uniknięcie stosowania dwóch różnych metod terapeutycznych, tj. chirurgii i radioterapii u jednej osoby chorej (Bhatla 2019, Piątek 2019).

Tab. 1 Klasyfikacja zaawansowania raka szyjki macicy - klasyfikacja *Federation of Gynecology and Obstetrics* (Bhatla 2019).

Stopień zaawansowania	Ocena
Stopień I - Nowotwór ściśle ograniczony do szyjki macicy (zajęcie trzonu macicy należy pominąć)	
IA	inwazyjny rak szyjki macicy, który może być rozpoznany tylko pod mikroskopem z maksymalną głębokością naciekania podścieliska < 5 mm ^a
IA1	głębokość inwazji podścieliska < 3 mm
IA2	głębokość inwazji podścieliska ≥ 3 mm i < 5 mm
IB	inwazyjny rak szyjki macicy z głębokością naciekania podścieliska ≥ 5 mm, zmiana ograniczona do szyjki macicy ^b
IB1	głębokość inwazji podścieliska ≥ 5 mm i największy wymiar zmiany < 2 cm

Stopień zaawansowania	Ocena
IB2	inwazyjny rak szyjki macicy i największy wymiar zmiany ≥ 2 i < 4 cm
IB3	inwazyjny rak szyjki macicy i największy wymiar zmiany ≥ 4 cm
Stopień II - Naciek nowotworowy wychodzi poza macicę, ale nie obejmuje 1/3 dolnej części pochwy oraz ścian miednicy	
IIA	nowotwór ograniczony do 2/3 górnej części pochwy bez zajęcia przymaciczy
IIA1	największy wymiar zmiany < 4 cm
IIA2	największy wymiar zmiany ≥ 4 cm
IIB	nowotwór nacieka przymacicza, ale nie dochodzi do ścian miednicy
Stopień III - Naciek nowotworowy obejmuje 1/3 dolną część pochwy i/lub przymacicza aż do kości miednicy i/lub wodonercze bądź nerka niewydzielająca moczu i/lub przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych/okołoaortalnych	
IIIA	naciek obejmuje 1/3 dolną część pochwy, ale nie dochodzi do kości miednicy
IIIB	naciek dochodzi do ścian miednicy i/lub wodonercze bądź nerka niewydzielająca
IIIC	przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych i/lub okołoaortalnych ^c
IIIC1	zajęcie tylko węzłów chłonnych miedniczych
IIIC2	zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych
Stopień IV - Nowotwór wychodzi poza miednicę lub (potwierdzony biopsją) naciek błony śluzowej pęcherza moczowego lub odbytnicy	
IVA	naciek pęcherza moczowego i/lub odbytnicy
IVB	przerzuty odległe
^a Badania obrazowe i histopatologiczne mogą być zastosowane w celu uzupełnienia danych klinicznych w odniesieniu do wielkości guza i rozległości naciekania we wszystkich stopniach zaawansowania; ^b Zajęcie przestrzeni naczyniowej/limfatycznej nie zmienia stopnia zaawansowania; ^c Przy określaniu stopnia IIIC należy odnotować jaka metoda została użyta – r (badania obrazowe) lub p (badanie histopatologiczne/cytopatologiczne). W przypadku wątpliwości należy rozpoznać niższy stopień zaawansowania.	

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Rak szyjki macicy, na żadnym z etapów rozwoju, nie daje charakterystycznych objawów klinicznych - stany przedrakowe i wczesne stadia zaawansowania przebiegają bezobjawowo. Dlatego istotną rolę odgrywają systematyczne badania ginekologiczne połączone z badaniem cytologicznym materiału pobranego z szyjki macicy. W zaawansowanym stadium nowotworu mogą być obserwowane upławy (ropne), bóle w dole brzucha, bóle w okolicy lędźwiowo-krzyżowej. W fazie choroby z przerzutami objawy zależą od miejsca przerzutu czy nacieku (duszności, krwioplucie, bóle, ograniczenie wydolności nerek, wątroby i inne) (KRN baza wiedzy, Blecharz, Onkonet).

Rak szyjki macicy może rosnąć w postaci guza, co prowadzi do stopniowego wypełniania światła pochwy lub naciekania szyjki macicy i rozrostu w głąb tkanek miednicy. W zaawansowanych postaciach może dojść do naciekania na pęcherz moczowy oraz odbytnicę i pojawienie się przerzutów w innych narządach i odległych węzłach chłonnych. W wyniku tego mogą wystąpić objawy związane z obrzękiem kończyn dolnych, zatrzymaniem moczu, częstymi infekcjami układu moczowego oraz krwawieniami z odbytu (Blecharz).

W przypadku drobnokomórkowego raka neuroendokrynnego - rzadkiego nowotworu szyjki macicy, który stanowi około 2% wszystkich nowotworów tego narządu, mogą występować

zespoły paraneoplastyczne, zespół Cushinga, hiperkalcemia oraz zaburzenia neurologiczne (Onkonet).

Wraz ze stopniem zaawansowania klinicznego i patomorfologicznego maleje przeżywalność chorych. **Jeśli nowotwór zostanie wykryty we wczesnym stadium zaawansowania, 5-letnie przeżycie wynosi ponad 90%**. Istotne są jednak regularne badania profilaktyczne oraz szczepienia przeciwko wirusowi HPV. We wczesnym stadium zaawansowania chorobę udaje się zazwyczaj rozpoznać na etapie dysplazji lub stadium przedrakowym. Przeżycie roczne wynosi ogółem około 85%. Przeżycie 5-letnie, ogółem dla wszystkich stopni zaawansowania, wynosi około 70%. Dla wcześnie wykrytych zmian przedinwazyjnych (nienaciekających) możliwość wyleczenia sięga 100% (KRN baza wiedzy, Onkonet). **Szacuje się, że odsetek nawrotów wynosi od 8% do 26% wszystkich pacjentek**, u których zdiagnozowano raka szyjki macicy. Większość nawrotów ma miejsce w ciągu dwóch lat od rozpoczęcia leczenia (Friedlander 2002, Bodurka-Bevers 2000, Elit 2010).

Zgodnie z danymi SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*), u 43% kobiet z rakiem szyjki macicy nowotwór jest ograniczony do pierwotnej lokalizacji, u 15% kobiet wystąpią przerzuty, a u 36% nowotwór rozprzestrzeni się do regionalnych węzłów chłonnych. U kobiet z rakiem szyjki macicy dającym przerzuty, 5-letnie przeżycie wynosi 18,9%, zaś u kobiet, u których nowotwór rozprzestrzenił się do regionalnych węzłów chłonnych, 5-letnie przeżycie wynosi 59,8% (SEER). Około jedna trzecia kobiet leczonych z powodu raka szyjki macicy będzie miała nawrót choroby podczas obserwacji (de Foucher 2019), przy czym większość nawrotów występuje w ciągu pierwszych dwóch do trzech lat po leczeniu (Bhatla 2018, Schieda 2014). W badaniu przeprowadzonym w ośrodku w Portugalii przez *Moreira i wsp.*, przeanalizowano przypadki nawrotu raka szyjki macicy odnotowane w latach 2016 - 2018. Zgodnie z klasyfikacją raka szyjki macicy FIGO 2018, nawrót choroby wystąpił u około 10% chorych ze stopniem I raka szyjki macicy, 27% ze stopniem II, 6% ze stopniem IIIA/IIIB, 44% ze stopniem IIIC i 13% ze stopniem IV (Moreira 2020).

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak szyjki macicy stanowi istotną przyczynę zachorowalności i umieralności kobiet na świecie. Zachorowalność na raka szyjki macicy rośnie wraz z wiekiem - najczęściej chorują kobiety w średnim wieku (45 - 65 lat), stanowiąc ponad 50% kobiet chorujących na ten nowotwór (Onkonet). W 2020 roku na świecie odnotowano ponad 600 tys. nowych przypadków raka szyjki macicy i ponad 340 tys. zgonów. W krajach UE/EOG, rocznie rozpoznaje się 33 tys. przypadków raka szyjki macicy i ponad 13 tys. zgonów z tego powodu. **Polska jest krajem o jednym z najwyższych w Europie wskaźników zachorowalności i umieralności na raka szyjki macicy (PZH).**

Dostępne dane wskazują, że liczne badania przeprowadzone w populacji chorych na raka szyjki macicy dotyczyły oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Ekspresję PD-L1 odnotowano w od 34,4% do 96% pobranych tkanek raka szyjki macicy, podczas gdy ekspresja PD-L1 w histologicznie prawidłowych tkankach szyjki macicy była rzadko stwierdzana (Liu 2019). W badaniu przeprowadzonym przez *Grochot i wsp.*, odnotowana ekspresja PD-L1 wynosiła 32,2%. Należy podkreślić, że dane te pochodzą z retrospektywnej analizy 59 przypadków nowotworów szyjki macicy leczonych w jednym szpitalu w Brazylii w latach 2012 - 2016 (Grochot 2019). W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie przez *Enwere i wsp.*, przebadano 120 pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy. W badaniu odnotowano,

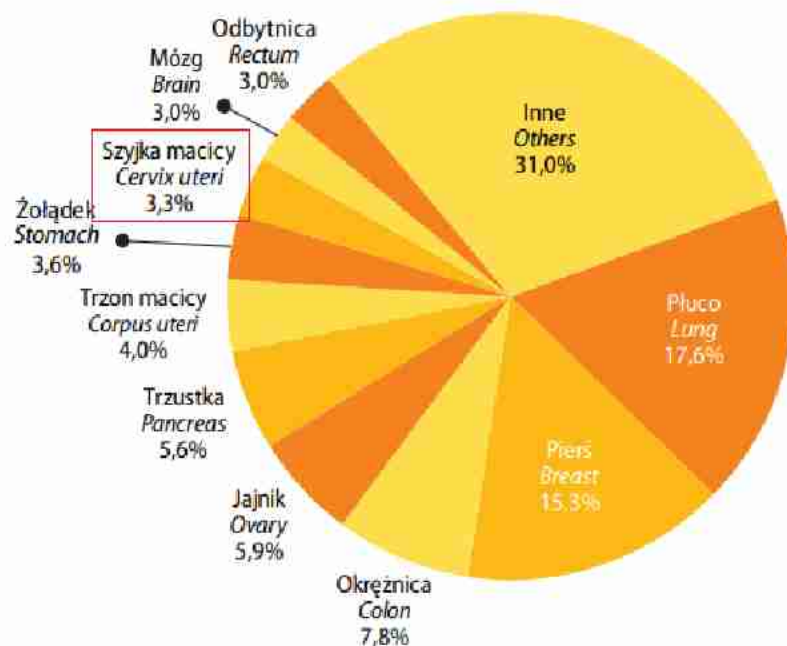
że 88% raków wykazywało ekspresję PD-L1 CPS \geq 1%, co jest zgodne z odsetkiem pacjentek z ekspresją PD-L1 obserwowaną w badaniu KEYNOTE-826 (Enwere 2017, Colombo 2021).

2.1.4.1 Śmiertelność

W Polsce zgony na raka szyjki macicy stanowią jeden z głównych problemów onkologicznych. W innych krajach europejskich, odnotowany spadek liczby zgonów związanych z rakiem szyjki macicy nastąpił głównie dzięki badaniom przesiewowym. **Według Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej wysoka zachorowalność i umieralność na raka szyjki macicy stanowi w Polsce od lat nierozwiązany problem epidemiologiczny** (Zwrotnik raka).

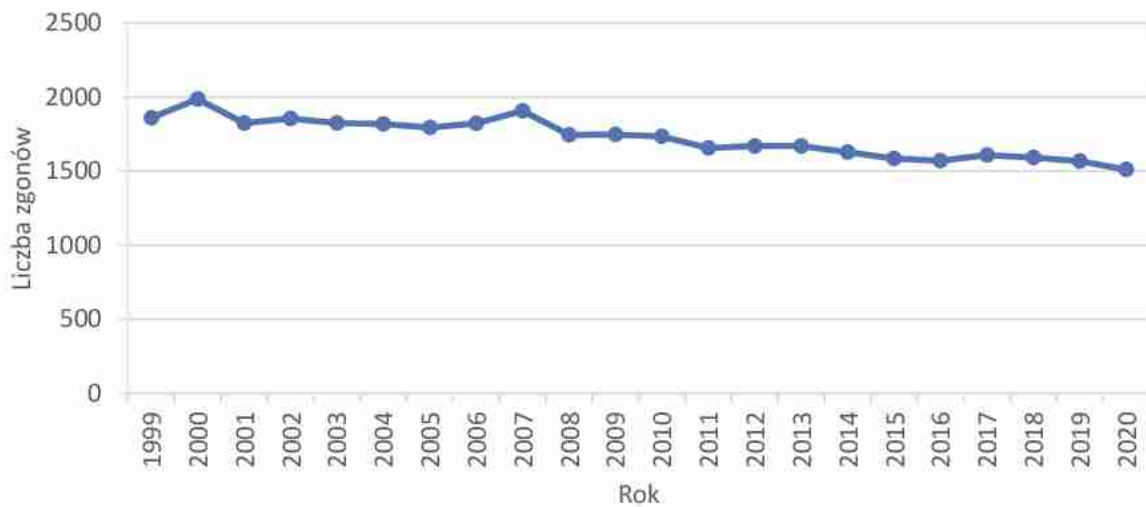
W 2020 roku wśród kobiet, rak szyjki macicy znajdował się na 8. miejscu (za rakiem płuca, piersi, okrężnicy, jajnika, trzustki, trzonu macicy i żołądka) pod względem przyczyn zgonów nowotworowych - 3,3% zgonów (Ryc. 3). Standaryzowany względem populacji świata (ASW) współczynnik umieralności dla raka szyjki macicy w Polsce w 2020 roku wynosił 3,7/100 000 kobiet (KRN publikacje).

Ryc. 3 Struktura zgonów na nowotwory u kobiet w Polsce w 2020 roku (KRN publikacje).



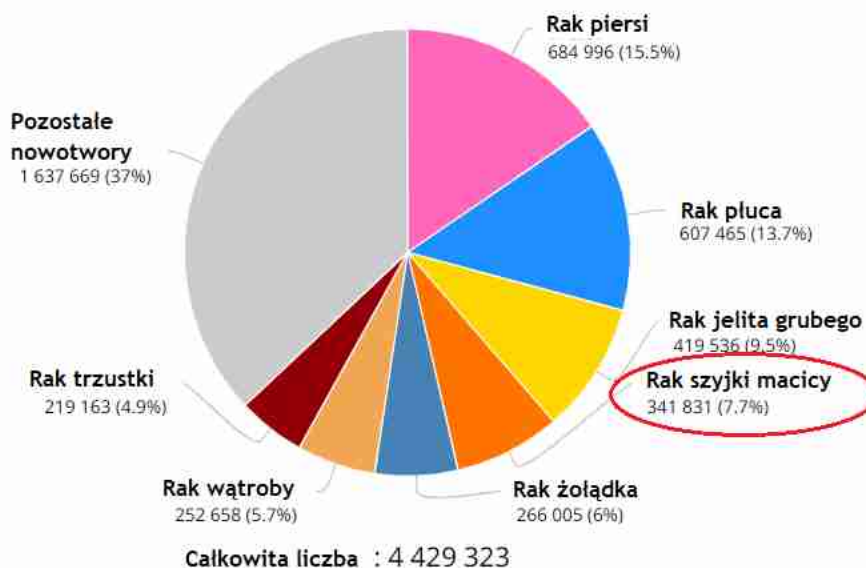
W Polsce na przestrzeni lat 2000 - 2020 obserwowano spadek liczby zgonów z powodu raka szyjki macicy (Ryc. 4). Największą liczbę zgonów odnotowano w 2000 roku - 1 987. Od tego czasu obserwuje się stopniowy spadek liczby zgonów, który w 2020 roku wyniósł 1 511. Spadek ten może być związany z pojawieniem się programu profilaktycznego dotyczącego wykrywania raka szyjki macicy, w ramach którego wykonuje się bezpłatne badanie cytologiczne. Populacyjny Program Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy istnieje w Polsce od 2005 roku (Zwrotnik raka, MZ).

Ryc. 4 Liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy w Polsce w latach 2000 - 2020 (KRN publikacje).



W 2020 roku na świecie odnotowano około 342 tys. zgonów z powodu raka szyjki macicy - nowotwór ten zajmuje czwarte miejsce pod względem liczby zgonów na nowotwory wśród kobiet (Ryc. 5). Około 90% z nich miało miejsce w krajach o niskich i średnich dochodach, co wskazuje na kluczowe znaczenie programów profilaktycznych. Obecnie istnieją programy umożliwiające szczepienie przeciwko HPV, a kobietom regularne badania przesiewowe i odpowiednie leczenie. W 2020 roku w Europie z powodu raka szyjki macicy zmarło prawie 26 tys. kobiet, co stanowi 3% ogólnej liczby zgonów spowodowanych nowotworem wśród kobiet (GLOBOCAN 2020).

Ryc. 5 Liczba zgonów na najczęściej występujące nowotwory wśród kobiet na świecie w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).



2.1.4.2 Chorobowość

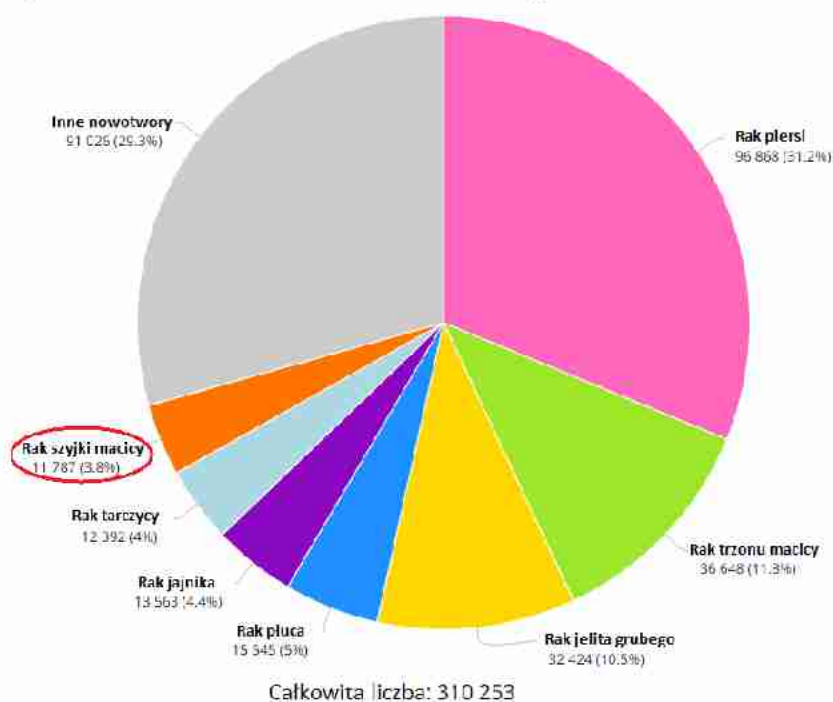
Rak szyjki macicy jest siódmym co do częstości występowania nowotworem wśród kobiet w Polsce (po raku piersi, trzonu macicy, jelita grubego, płuca, jajnika, tarczycy). Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2020 roku w Polsce, 5-letnia chorobowość na raka szyjki macicy wyniosła 11 787 przypadków, co stanowi 3,8% ogólnej liczby kobiet chorych na nowotwory (Ryc. 6; GLOBOCAN 2020).

W 2020 roku na świecie, według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN, współczynnik 5-letniej chorobowości na raka szyjki macicy został oszacowany na 38,69/100 000 kobiet. Najwyższy współczynnik chorobowości odnotowano w Ameryce Łacińskiej i na Karaibach (49,69/100 000 kobiet), następnie w Europie (44,61/100 000 kobiet), Azji (39,25/100 000 kobiet) i Afryce (33,33/100 000 kobiet) (Tab. 2; GLOBOCAN 2020).

W 2020 roku w Europie, 5-letnia chorobowość na raka szyjki macicy została oszacowana na 172 721 przypadków co sprawia, że rak szyjki macicy jest 19. najczęściej występującym nowotworem w tym regionie. Oszacowane wartości chorobowości wahały się od 44 214 przypadków w Rosji do 39 przypadków dla Malty. W Niemczech chorobowość na raka szyjki macicy została oszacowana na 15 131 przypadków, w Wielkiej Brytanii na 11 739 przypadków, Francji - 10 211 przypadków, Włoch - 9 806 przypadków i Hiszpanii - 6049 przypadków (GLOBOCAN 2020).

Zgodnie z danymi SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*), przeżycie chorych na raka szyjki macicy różni się w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu. Szacowane 5-letnie przeżycie wynosi 91,2% u kobiet z rakiem szyjki macicy ograniczonym do pierwotnej lokalizacji, 59,8% u kobiet, u których nowotwór rozprzestrzenił się do regionalnych węzłów chłonnych i 18,9% u pacjentek z przerzutowym rakiem szyjki macicy (SEER).

Ryc. 6 Chorobowość 5-letnia na nowotwory wśród kobiet w Polsce w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).



Tab. 2 Chorobowość 5-letnia na raka szyjki macicy na świecie w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).

Region	5-letnia chorobowość (liczba przypadków)	5-letnia chorobowość (współczynnik chorobowości/100 000 kobiet)*
Azja	889 766	39,25
Afryka	223 557	33,33
Europa	172 721	44,61
Ameryka Łacińska i Karaiby	155 171	49,69
Ameryka Północna	47 675	25,60
Oceania	6 321	29,66

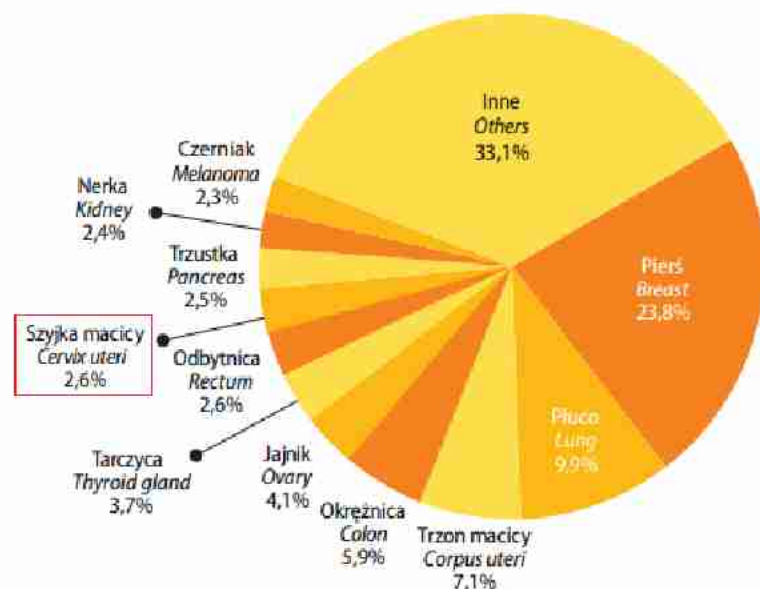
*współczynnik standaryzowany względem populacji świata.

2.1.4.3 Zapadalność

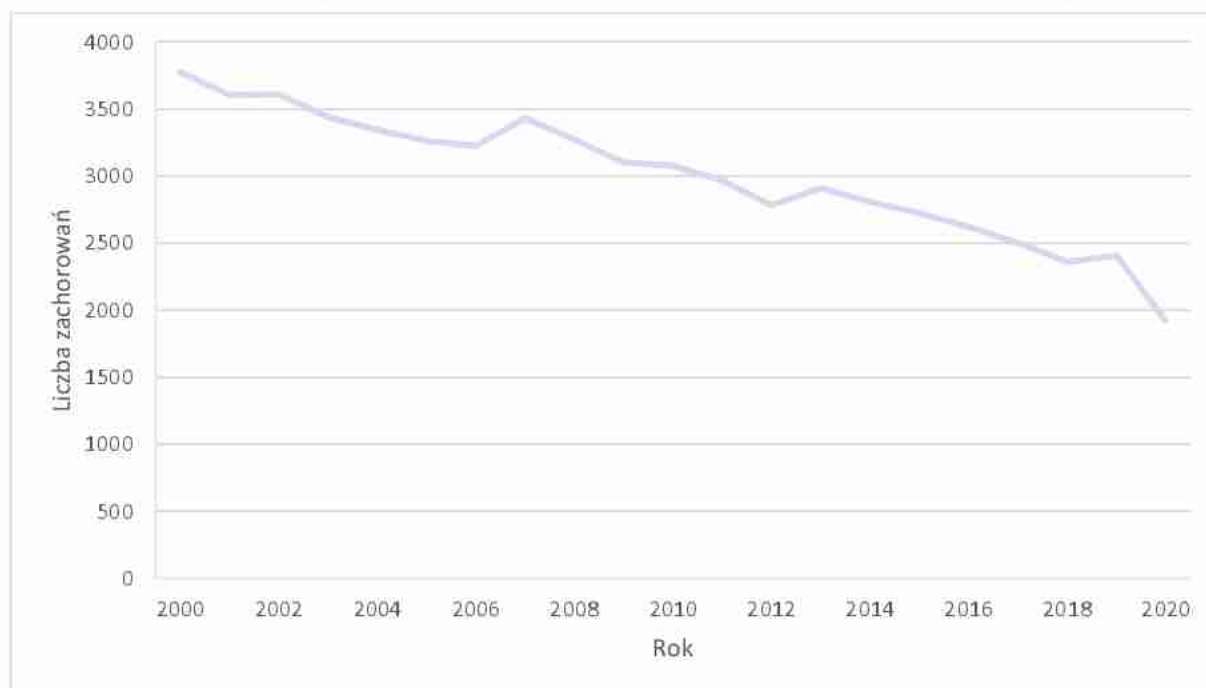
W Polsce w 2020 roku, rak szyjki macicy znalazł się na 8. miejscu (za rakiem piersi, płuca, trzonu macicy, okrężnicy, jajnika, tarczycy i odbytnicy) wśród najczęściej rejestrowanych nowotworów u kobiet - 2,6% nowotworów (Ryc. 7). Standaryzowany względem wieku współczynnik zapadalności na raka szyjki macicy w Polsce w 2020 roku wynosił 5,9/100 000 kobiet (KRN publikacje).

W Polsce na przestrzeni lat 2000 - 2020 zaobserwowano spadek liczby zachorowań z powodu raka szyjki macicy (Ryc. 8). Największą liczbę zachorowań odnotowano w 2000 roku - 3 777 nowych przypadków. Od tego czasu obserwuje się stopniowy spadek liczby nowych przypadków, który w 2020 roku wyniósł 1 920 (KRN publikacje).

Ryc. 7 Struktura zachorowań na nowotwory u kobiet w Polsce w 2020 roku (KRN publikacje).



Ryc. 8 Liczba zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce w latach 2000 - 2020 (KRN publikacje).



W 2020 roku na świecie, według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN, współczynnik zapadalności na raka szyjki macicy został oszacowany na 13,3/100 000 kobiet. Najwyższy współczynnik zapadalności odnotowano w Afryce (25,6/100 000 kobiet), następnie w Ameryce Łacińskiej i na Karaibach (14,9/100 000 kobiet), Azji (12,7/100 000 kobiet) i Europie (10,7/100 000 kobiet) (Tab. 3; GLOBOCAN 2020).

W 2020 roku w Europie, zapadalność na raka szyjki macicy została oszacowana na 58 169 przypadków. Odnotowane współczynniki zapadalności wahały się od 9,9/100 000 kobiet dla Wielkiej Brytanii do 7,6/100 000 kobiet dla Niemiec oraz 5,4/100 000 kobiet dla Hiszpanii. Dla Polski współczynnik zapadalności na raka szyjki macicy wyniósł 12,3/100 000 kobiet (GLOBOCAN 2020).

Tab. 3 Zapadalność na raka szyjki macicy na świecie w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).

Region	Liczba nowych przypadków	Współczynnik zapadalności/100 000 kobiet*
Azja	351 720	12,7
Afryka	117 316	25,6
Ameryka Łacińska i Karaiby	59 439	14,9
Europa	58 169	10,7
Polska	3 862	12,3
Ameryka Północna	14 971	6,1
Oceania	2 512	10,1

*współczynnik standaryzowany względem populacji świata.

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Metoda leczenia raka szyjki macicy zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, a także od decyzji związanej z posiadaniem potomstwa. Ponad 40% kobiet z wczesnym

rakiem szyjki macicy zostaje zdiagnozowana w wieku reprodukcyjnym i pragnie zachować płodność (Blecharz, Onkonet).

Wybierając metodę leczenia należy uwzględnić stopień zaawansowania nowotworu, ogólny stan zdrowia pacjentki, jej wiek oraz obecność chorób współistniejących. We wczesnych postaciach raka stosuje się chirurgię, radioterapię lub skojarzenie tych dwóch metod (KRN baza wiedzy).

We wczesnych stopniach zaawansowania nowotworu stosuje się leczenie oszczędzające narząd rodny, które polega na miejscowym usunięciu zmian nowotworowych. Podejście takie stosowane jest w przypadku dysplazji (zmian przednowotworowych) lub w raku nienaciekającym (*in situ*) do stopnia zaawansowania IA1 włącznie. W nowotworach o stopniu zaawansowania IA2 i IB oraz IIA stosuje się leczenie chirurgiczne w postaci radykalnej histerektomii polegającej na wycięciu macicy z przydatkami i regionalnymi węzłami chłonnymi. W nowotworach o wyższych stopniach zaawansowania, tj. IIB, III i IVA nie wykonuje się operacji wycięcia macicy - stosuje się radiochemioterapię (Onkonet).

Stany przedrakowe w obrębie szyjki macicy dotyczą coraz młodszych kobiet. W związku z tym stosuje się zabiegi oszczędzające narząd, które nie ograniczają funkcji rozrodczych. Wśród metod chirurgicznych stosowanych w leczeniu stanów przedrakowych wymienia się:

- wycięcie stożka z szyjki macicy za pomocą specjalistycznej pętli - zabieg typu LEEP/LETZ (ang. *Loop Electrosurgical Excision Procedure/ Large Loop Excision of Transformation Zone*),
- usunięcie chorych części szyjki macicy za pomocą prądu - elektrokonizacja,
- usunięcie chorych części szyjki (konizacja) nożem chirurgicznym,
- konizację promieniem lasera,
- amputację chirurgiczną szyjki macicy (KRN baza wiedzy).

Najlepsze wyniki w leczeniu uzyskuje się dzięki operacji. W bardzo wczesnych stopniach zaawansowania, zwłaszcza u młodych, chcących zachować płodność kobiet, wystarczy radykalne usunięcie samej szyjki macicy i węzłów chłonnych miednicy. Daje to połowie kobiet poddanych zabiegowi szansę na ciążę (Blecharz).

Najczęstszym wyborem pozostaje jednak radykalne wycięcie całej macicy wraz z otaczającymi ją tkankami (tzw. przymacicza) i regionalnymi węzłami chłonnymi. Jeżeli zabieg przeprowadzany jest u młodej kobiety, istnieje możliwość przeniesienia jajników poza miednicę mniejszą, w celu uniknięcia uszkodzenia ich w wyniku uzupełniającej radioterapii. Operację przeprowadza się zazwyczaj przez otwarcie brzucha (laparotomię), choć możliwe jest również wykorzystanie drogi laparoskopowej, a nawet przezpochwowej (Blecharz).

W zaawansowanym raku szyjki macicy, podstawę terapii stanowi leczenie skojarzone - operacyjne wraz z radiochemioterapią, stosowanymi w różnej kolejności. Chorzy leczeni są również immunoterapią z wykorzystaniem pembrolizumabu oraz inhibitorem angiogenezy - bewacyzumabem. W stopniu choroby rozsianej, zależnie od stanu miejscowego, lokalizacji przerzutów i stanu ogólnego chorej, stosuje się radiochemioterapię, samą radioterapię lub leczenie jedynie łagodzące objawy (KRN baza wiedzy). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej, w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy rekomendowane jest również stosowanie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią z lub bez bewacyzumabu (NICE 2023).

Rak szyjki macicy jest jednym z nowotworów złośliwych, których można uniknąć stosując się do zasad profilaktyki (Blecharz). Za najlepszą strategię w profilaktyce raka szyjki uważa się szczepienie młodych kobiet i kontynuowanie cytologicznych badań przesiewowych u zaszczepionych i niezaszczepionych. Zachorowalność na raka szyjki macicy można zmniejszyć aż o 80% dzięki dobrze zorganizowanym badaniom przesiewowym opartym na teście cytologicznym, powtarzalnym co 3 - 5 lat (KRN baza wiedzy).

Rak szyjki macicy spełnia warunki do zapobiegania i wczesnego rozpoznawania - znane są czynniki sprawcze, czas rozwoju choroby jest długi, a dostępność do szyjki macicy podczas badania ginekologicznego jest łatwa. Profilaktyka pierwotna ma na celu zmniejszenie zachorowalności na raka szyjki macicy poprzez unikanie czynników ryzyka lub zwiększenie indywidualnej odporności na te czynniki. W ramach profilaktyki pierwotnej istotna jest edukacja oraz kształtowanie zachowań prozdrowotnych, a także szczepienia ochronne przeciw rakotwórczym wirusom brodawczaka ludzkiego. Celem profilaktyki wtórnej jest wykrycie raka we wczesnym stadium, gdy leczenie jest skuteczne, szacowane wskaźniki przeżycia są wyższe, a częstość występowania poważnych następstw choroby, w tym zgonu, jest niska. Zadanie to spełnia badanie przesiewowe oparte na teście cytologicznym (KRN baza wiedzy).

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W Tab. 4 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia raka szyjki macicy. Zgodnie ze zdefiniowaną populacją docelową, w niniejszym podrozdziale opisano rekomendacje dotyczące leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 9 wytycznych klinicznych pochodzących z lat 2013 - 2023, dotyczących leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy.

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia raka szyjki macicy przeprowadzono w dniu 14 kwietnia 2023 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się przygotowaniem wytycznych klinicznych.

Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji/towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) z 2021 roku,
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) z 2015 roku,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku,
- *Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)* z 2023 roku,
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2023 roku,
- *Society of Gynecologic Oncology (SGO)* z 2022 roku,
- *National Cancer Institute (NCI)* z 2022/2023 roku,
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2022 roku,
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* z 2022 roku,
- *European Society of Gynecological Oncology (ESGO)* z 2023 roku,
- *Alberta Health Service (AHS)* z 2021 roku,

- *European Society of Medical Oncology* (ESMO) z 2017 roku.

Z racji tego, że pembrolizumab w leczeniu raka szyjki macicy został zarejestrowany przez FDA w październiku 2021 roku, a przez EMA w kwietniu 2022 roku, **zidentyfikowano 4 wytyczne kliniczne, w których uwzględniono zastosowanie pembrolizumabu w leczeniu CC** (NICE 2023, SITC 2023, NCI 2022/2023, NCCN 2022).

Według wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2023 roku, pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez jest rekomendowany do stosowania jako opcja leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy u dorosłych, u których guz wykazuje ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1 . *National Cancer Institute* (NCI) przedstawia kilka opcji leczenia raka szyjki macicy, z których jedną jest leczenie pembrolizumabem. Według wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2022 roku, preferowanym schematem I linii leczenia w przypadku nowotworów PD-L1 dodatnich jest pembrolizumab (Keytruda®) z cisplatyną i paklitakselem (kategoria rekomendacji 2A). Do tego schematu może być dotychczasowy również bewacyzumab (Avastin®). Wytyczne *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC 2023) wskazują, że u pacjentek z nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 ≥ 1 , u których doszło do progresji w trakcie lub po chemioterapii, należy rozważyć zastosowanie pembrolizumabu. W przypadku pacjentek z przerzutowym rakiem szyjki macicy, który jest PD-L1 dodatni (CPS ≥ 1), należy rozważyć pembrolizumab z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez.

W 2021 roku *European Society for Medical Oncology* (ESMO) oceniło terapię pembrolizumabem stosowaną w leczeniu raka szyjki macicy w ramach *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS). ESMO przyznało terapii pembrolizumabem ocenę 4, co wskazuje na znaczne korzyści kliniczne wynikające z jej zastosowania (ESMO-MCBS).

Do innych opcji leczenia, wskazywanych przez wytyczne kliniczne, dotyczących leczenia raka szyjki macicy (oprócz wyżej opisanego pembrolizumabu) należą:

- stosowane w Polsce:
 - bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią (PTGO 2017),
 - cisplatyna/karboplatyna \pm paklitaksel (PTG 2015, PTOK 2013),
- stosowane w Europie:
 - karboplatyna/paklitaksel lub cisplatyna/paklitaksel (ESGO 2023, ESMO 2017),
- stosowane w Ameryce:
 - cisplatyna/karboplatyna/chemioterapia skojarzona (AHS 2021).

Tab. 4. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka szyjki macicy.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne kliniczne rekomendujące zastosowanie pembrolizumabu w leczeniu CC	
Europa	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2023, Wielka Brytania	<p>Przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez jest zalecany do stosowania jako opcja leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy u dorosłych, u których guz wykazuje ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Jest zalecany tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odstawienie pembrolizumabu nastąpi po 2 latach nieprzerwanego leczenia lub wcześniej z przypadku progresji choroby oraz - przestrzegane są warunki zawarte w umowie typu <i>managed access agreement</i>.
<p>European Society of Gynecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology (ESGO/ESTRO/ESP) 2023, Europa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia oparta na pochodnych platyny ± bewacyzumab jest zalecana u pacjentów nieleczonych chemioterapią, w dobrej kondycji medycznej, z nawracającą/przerzutową chorobą. Preferowanymi schematami są karboplatyna/paklitaksel i cisplatyna/paklitaksel [I, A]. • Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest zalecane po dokładnej ocenie i omówieniu z pacjentem ryzyka wystąpienia istotnych działań toksycznych ze strony układu pokarmowego i moczowo-płciowego [I, A]. • Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii opartej na związkach platyny i bewacyzumabu jest zalecane u pacjentów z guzami PD-L1 dodatnimi, ocenianymi jako łączny wynik dodatni (CPS) wynoszący 1 lub więcej [I, A]. • Pacjentom, u których doszło do progresji po pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie, należy zaproponować leczenie anty PD-1, cemiplimabem, o ile wcześniej nie otrzymali immunoterapii [I, A]. • U pacjentek z odległymi przerzutami w momencie rozpoznania, u których wystąpiła odpowiedź na chemioterapię systemową, można rozważyć dodatkową radykalną radioterapię miednicy. U pacjentów z resztkową chorobą oligometastatyczną po leczeniu systemowym można również rozważyć dodatkowe leczenie regionalne (chirurgia, ablacja termiczna, radioterapia) w miejscach objętych chorobą [IV, C]. • Silnie rekomendowane jest włączanie do badań klinicznych pacjentów z nawracającą/przerzutową chorobą [V, A].
Ameryka	
<p>National Cancer Institute (NCI) 2022/2023, USA</p>	<p>Leczenie raka szyjki macicy w stadium IVB może obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> - radioterapię jako terapię paliatywną, aby zatrzymać krwawienie spowodowane przez nowotwór, - chemioterapię + bewacyzumab jako terapię paliatywną. W ramach terapii paliatywnej dla stadium IVB raka szyjki macicy zastosować można również cisplatynę, karboplatynę, ifosfamid, irynotekan, gemcytabinę, paklitaksel i topotekan. Leki te mogą być podawane samodzielnie lub w leczeniu skojarzonym. <p>Terapia paliatywna to leczenie mające na celu poprawę jakości życia pacjentów, którzy cierpią na poważną lub zagrażającą życiu chorobę, taką jak rak. Wiele z tych samych metod leczenia raka, takich jak chemioterapia lub inne rodzaje leków i radioterapia, może być również stosowanych w terapii paliatywnej, aby pomóc pacjentowi poczuć się bardziej komfortowo.</p> <p>Do leków stosowanych w ramach chemioterapii w leczeniu raka szyjki macicy należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cisplatyna, - karboplatyna, - gemcytabina, - ifosfamid, - irynotekan, - paklitaksel, - topotekan, - winorelbina. <p>Mogą być stosowane różne kombinacje tych leków. Mogą być również stosowane inne, niewymienione tutaj leki stosowane w chemioterapii.</p> <p>Terapie celowane stosowane w leczeniu raka szyjki macicy obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bewacyzumab, - tisotumab vedotin.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Immunoterapia pomaga układowi odpornościowemu danej osoby w walce z rakiem. Badania biomarkerów mogą być wykorzystane do przewidywania odpowiedzi na niektóre leki stosowane w immunoterapii.</p> <p>Pembrolizumab to lek do immunoterapii stosowany w leczeniu niektórych pacjentów, u których rak szyjki macicy wykazuje ekspresję PD-L1.</p>
American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022, USA	<p>Klinicyści mogą oferować terapię pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez niego pacjentkom z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (6 zindywidualizowanych radioterapii i / lub opieki paliatywnej) (Rekomendacja oparta na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna).</p>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022, USA	<p>Czynnikiem, który lekarz weźmie pod uwagę przy wyborze schematu skojarzonej terapii systemowej do zastosowania w pierwszej kolejności (jako terapia "pierwszej linii") jest to, czy nowotwór wykazuje ekspresję PD-L1.</p> <p>W chwili obecnej preferowanym schematem terapii I linii w przypadku nowotworów PD-L1 dodatnich jest pembrolizumab (Keytruda®) z cisplatyną i paklitakselem (inny rodzaj chemioterapii) (kategoria rekomendacji 2A). Może być również dołączony bewacyzumab (Avastin®).</p> <p>Preferowanym schematem I linii w przypadku wszystkich innych przerzutowych raków szyjki macicy jest cisplatyna z paklitakselem i bewacyzumabem.</p> <p>Inne zalecane schematy pierwszej linii obejmują różne kombinacje cisplatyny (lub karboplatyny), topotekanu, paklitakselu i/lub bewacyzumabu.</p>
Wytyczne międzynarodowe	
Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) 2022	<p>U pacjentek z nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 ≥ 1, u których doszło do progresji w trakcie lub po chemioterapii, należy rozważyć zastosowanie pembrolizumabu (Level 3).</p> <p>W przypadku pacjentek z przerzutowym rakiem szyjki macicy, który jest PD-L1 dodatni (CPS ≥ 1), należy rozważyć pembrolizumab z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (Level 2).</p> <p>W przypadku pacjentek z rakiem szyjki macicy anty-PD-(L)1, nie ma obecnie danych, które mogłyby stanowić podstawę do sekwencjonowania terapii i/lub ponownego podania immunoterapii.</p> <p>Wszystkim pacjentkom z rakiem szyjki macicy należy w miarę możliwości zaproponować udział w badaniu klinicznym.</p> <p>Strategie skojarzonej immunoterapii niezatwierdzone przez FDA powinny być rozważane wyłącznie w kontekście badania klinicznego.</p> <p>Level 1 Przegląd systematyczny lub metaanaliza</p> <p>Level 2 Randomizowane badanie lub badanie obserwacyjne z wyraźnym efektem</p> <p>Level 3 Nierandomizowane, kontrolowane badanie kohortowe lub obserwacyjne</p> <p>Level 4 Seria przypadków, badanie kliniczno-kontrolne lub badanie z historyczną grupą kontrolną</p> <p>Level 5 Wnioskowanie oparte na mechanizmach</p>
Society of Gynecologic Oncology (SGO) 2022	<p>Ze względu na fakt, że od 2017 roku, wydano cztery wskazania rejestracyjne dla pembrolizumabu oraz jedno dla dostarlimabu dotyczące leczenia nowotworów ginekologicznych, istotne jest dogłębne zrozumienie mechanizmów działania poszczególnych substancji czynnych oraz związanych z nimi zdarzeń niepożądanych ze strony układu odpornościowego (ang. <i>immune-related adverse events</i>, irAEs).</p> <p>Wśród najczęściej występujących irAEs związanych z terapią z zastosowaniem inhibitorów PD-1/PD-L1 wymienia się zapalenie jelita grubego, endokrynopatię, zapalenie nerek, toksyczny wpływ na wątrobę, wysypkę lub świąd oraz zapalenie płuc. Najwcześniej (ok. 4 tygodnia leczenia) pojawiają się zdarzenia niepożądane związane ze skórą, wysypką lub świądem oraz zapalenie jelita grubego. Zdarzenia te trwają jednak krótko i ustępują ok. 6 tygodnia leczenia w przypadku zdarzeń związanych ze skórą oraz ok. 10 tygodnia w przypadku zapalenia jelita grubego.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Najdłużej utrzymującym się zdarzeniem niepożądanym są endokrynopatie. Pojawiają się ok. 6 tygodnia terapii i utrzymują się > 30 tygodni.</p> <p>Postępowanie z pojawiającymi się zdarzeniami niepożądanymi zależy od stopnia nasilenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stopień 1 (łagodne, bezobjawowe lub tylko łagodne objawy, interwencja nie-wskazana): kontynuacja terapii z uwzględnieniem procesu ścisłego monitorowania (wyjątki obejmują pewne neurologiczne, hematologiczne i kardiologiczne irAEs, które mogą uzasadniać trwale przerwanie stosowania), opieka wspomagająca, - stopień 2 (umiarkowane objawy, szybka reakcja na interwencję): rozważenie wstrzymania terapii do momentu redukcji nasilenia zdarzeń niepożądanych do stopnia 1, rozważenie leczenia systemowego z zastosowaniem sterydów, opieka wspomagająca, - stopień 3 (ciężkie lub istotne z medycznego punktu widzenia zdarzenia niepożądane, ale nie zagrażają bezpośrednio życiu, brak szybkiej reakcji na leczenie wspomagające, wskazana hospitalizacja lub przedłużona hospitalizacja): wstrzymanie terapii z rozważeniem trwałego odstawienia leczenia, rozpoczęcie dożylnego podawania kortykosteroidów w dużych dawkach ze zmniejszaniem dawki przez co najmniej 4-6 tygodni, hospitalizacja i konsultacja specjalistyczna, leczenie wspomagające, - stopień 4 (zdarzenia niepożądane zagrażające życiu, wskazana pilna interwencja): trwale odstawienie leczenia, intensywna terapia.
Wytyczne kliniczne, w których nie uwzględniono pembrolizumabu w leczeniu CC	
Polska	
Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) 2021	<p>U pacjentek w dobrym stanie ogólnym z rozсіяną chorobą nowotworową w momencie rozpoznania (przerzuty do narządów jamy brzusznej z lub bez przerzutów do węzłów) rekomendowana jest wielolekowa chemioterapia. W I linii leczenia należy zastosować schemat karboplatyna/paklitaksel lub cisplatyna/paklitaksel. Dodanie bewacyzumabu do standardowej chemioterapii rekomendowane jest u pacjentek w dobrym stanie ogólnym, gdy ryzyko wynikające z działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego lub moczowo-płciowego było dokładnie ocenione i przedyskutowane z pacjentką.</p>
Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) 2015	<p>W leczeniu nawrotowego oraz rozсіяnego - przerzutowego procesu nowotworowego rekomenduje się zastosowanie kombinacji cisplatyny z paklitaksellem lub w przypadku niemożności podania paklitakselu - kombinacji cisplatyny z innymi chemioterapeutykami: winorelbina, gemcytabiną lub topotekaniem.</p> <p>Przy wyborze kombinacji leków należy wziąć pod uwagę przede wszystkim profil ich toksyczności w odniesieniu do ogólnej kondycji chorej. Możliwe jest zastąpienie cisplatyny karboplatyną, która ma lepszy od cisplatyny profil cytotoksyczności. W tym schemacie leczenia obserwuje się niższą częstość neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz podwyższenia stężenia kreatyniny, natomiast częściej występuje trombocytopenia i neuropatia. Stosując schematy oparte na platynie uzyskuje się zwykle krótkotrwałą remisję. Przeżycia wynoszą średnio 12 miesięcy.</p> <p>Należy pamiętać, że odpowiedź na chemioterapię zależy od lokalizacji nawrotu. Nawroty w miednicy, która uprzednio była napromieniana, są niewrażliwe na leki cytostatyczne.</p>
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013	<p>W przypadku stopni zaawansowania IB2 i IIA2 (wielkość zmiany > 4 cm bez zajęcia przymaciczy) preferuje się obecnie RCTH, z uwagi na wysoki odsetek chorych ze wskazaniami do uzupełniającego leczenia pooperacyjnego. W określonych sytuacjach możliwe jest rozważenie leczenia operacyjnego.</p> <p>Pierwotna RCTH jest postępowaniem z wyboru w stopniach od IIB do IVA. Wyniki badań z losowym doбором chorych oraz ich metaanaliza wykazały przewagę RCTH nad samodzielną RTH u chorych na zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy. Leczenie skojarzone jest standardem postępowania o założeniu radykalnym u chorych w stopniach zaawansowania od IB2 do IVA. Korzyści z leczenia skojarzonego są znacząco większe u chorych w niższych stopniach zaawansowania (bezwzględne różnice w przeżyciach po 5-letniej obserwacji wynoszą 10% wobec 7% i 3%, odpowiednio u chorych z zaawansowaniem w stopniach IB-IIA, IIB i IIB-IVA). Podczas RCTH najczęściej jest stosowana cisplatyna w monoterapii. U chorych z przeciw-</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wskazaniami do leczenia cisplatyną można stosować karboplatinę lub RCTH bez pochodnej platyny. Radiochemioterapia zwiększa ryzyko powikłań żołądkowo-jelitowych oraz hematologicznych. Odległe powikłania leczenia skojarzonego są słabo znane. Dane z jednego badania III fazy z zastosowaniem cisplatyny wraz z gemcytabiną w trakcie RTH i następnie – po zakończeniu – w fazie leczenia adiuwantowego wskazują na możliwość poprawy wyników leczenia przy zastosowaniu 2 leków łącznie z RTH.</p> <p>W stopniu IVB (choroba uogólniona) stosuje się paliatywną CTH oraz leczenie chirurgiczne (możliwe do wycięcia przerzuty lub miejscowy nawrót).</p>
Europa	
<p>European Society of Medical Oncology (ESMO) 2017</p>	<p>Chemioterapia paliatywna mająca na celu złagodzenie objawów i poprawę jakości życia jest wskazana, jeśli pacjent ma PS < 2 i nie ma formalnych przeciwwskazań do jej zastosowania.</p> <p>Leczenie skojarzone na bazie cisplatyny z topotekanem lub PTX wykazały wyższość nad monoterapią cisplatyną pod względem wskaźnika odpowiedzi na leczenie i PFS. PTX i CPT w skojarzeniu z bewacyzumabem są uważane za preferowany schemat pierwszego rzutu w raku szyjki macicy z przerzutami lub nawrotem w oparciu o równowagę między skutecznością, a profilem toksyczności [I, A].</p> <p>Skojarzenie PTX i CRT można rozważyć jako alternatywę dla pacjentów niebędących kandydatami do leczenia cisplatyną.</p> <p>Poziomy dowodów</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności. II. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, z podejrzeniem błędu systematycznego) lub metaanalizy takich badań lub badań z potwierdzoną heterogenicznością. III. Prospektywne badania kohortowe. IV. Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.
Ameryka	
<p>Alberta Health Service (AHS) 2021, Kanada</p>	<p>Zalecana chemioterapia obejmuje cisplatynę. Karboplatyna jest zalecana dla pacjentów nietolerujących cisplatyny. Można również zaproponować chemioterapię skojarzoną pierwszej linii. <i>Gynecologic Oncology Group</i> i inni zalecają kombinację cisplatyny z paklitakselą i bewacyzumabem lub karboplatinę z kombinacją paklitakselu i bewacyzumabu jako leczenie skojarzone I linii. W randomizowanym badaniu III fazy wykazano wyższy odsetek odpowiedzi i poprawę PFS przy zastosowaniu kombinacji cisplatyna/paklitaksel w porównaniu z wyłącznie cisplatyną. W innym niedawno przeprowadzonym badaniu III fazy wykazano poprawę OS dzięki zastosowaniu kombinacji cisplatyna/paklitaksel/bewacyzumab.</p>
<p>CPT - cisplatyna; CRT - karboplatyna; CTH - chemioterapia; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji; PTX - paklitaksel; RCTH - radiochemioterapia; RTH - radioterapia.</p>	

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorosłe pacjentki chore na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i które nie były wcześniej leczone chemioterapią ogólnoustrojową i które nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Populację docelową szczegółowo określają kryteria kwalifikacji do programu lekowego, które zostały opisane poniżej.

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego:

1. gruczolowy, gruczolowo-płaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy rak szyjki macicy;
2. histologicznie lub w inny sposób potwierdzony przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy u pacjentek niepoddanych wcześniej chemioterapii ogólnoustrojowej (z wyjątkiem przypadków stosowania jej równocześnie jako środka uwrażliwiającego na promieniowanie jonizujące) i niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii;
3. potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (*combined positive score*) ≥ 1 , oznaczona zwalidowanym testem;
4. stan sprawności 0-1 według klasyfikacji ECOG;
5. zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnej wersji kryteriów RECIST;
6. wiek powyżej 18 roku życia;
7. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
8. nieobecność objawowych przerzutów do OUN;
9. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;
10. nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego;
11. nieobecność aktywnych chorób infekcyjnych (HBV, HCV i HIV), które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie pacjentki do programu;
12. u pacjentek zdolnych do rozrodu w opinii lekarza - stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych przez cały okres stosowania leczenia oraz przez 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki pembrolizumabu;
13. wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki, które były leczone pembrolizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do niniejszego programu lekowego.

2.2.1 Ocena potrzeby medycznej w populacji docelowej

Rak szyjki macicy jest czwartym co do częstości występowania u kobiet nowotworem na świecie i ósmą co do częstości przyczyną zgonów z powodu nowotworów u kobiet (GLOBOCAN 2020). W 2020 roku, rak szyjki macicy stanowił 3,1% wszystkich nowotworów zdiagnozowanych na całym świecie, z szacunkową liczbą ponad 604 tys. nowych przypadków, dla których około 88% pacjentek wykazywało ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 (GLOBOCAN 2020, Enwere 2017, Colombo 2021). Szacuje się, że odsetek nawrotów wynosi od 8% do 26% wszystkich pacjentek, u których zdiagnozowano raka szyjki macicy. Większość nawrotów ma miejsce w ciągu dwóch lat od rozpoczęcia leczenia (Friedlander 2002, Bodurka-Bevers 2000, Elit 2010).

W USA w latach 2011 - 2017, oszacowany 5-letni współczynnik przeżywalności dla zaawansowanego raka szyjki macicy wynosił 17,6% (SEER 2020). Obecnie w Polsce nie istnieje żaden program lekowy dedykowany leczeniu raka szyjki macicy. Od maja 2021 roku do kwietnia 2022 roku obowiązywał PL B.116 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab. Do PL kwalifikowano dorosłe pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) rakiem szyjki macicy, które nie kwalifikowały się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Kryterium kwalifikacji stanowiło niestosowanie wcześniejszej chemioterapii w stadium nawrotu, rozsiewu lub przetrwałego nowotworu z wyjątkiem chemioterapii cisplatyną stosowanej w skojarzeniu z radioterapią podczas leczenia radykalnego. Obecnie terapia bewacyzumabem finansowana jest w ramach katalogu chemioterapii. Leczenie bewacyzumabem powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań ograniczających możliwość kontynuowania.

Do czasu wprowadzenia na rynek pembrolizumabu, nie były dostępne opcje leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy z zastosowaniem immunoterapii. Pembrolizumab, w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, został zarejestrowany w USA w październiku 2021 r. i w Europie w kwietniu 2022 r. do leczenia przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 . Pembrolizumab stanowi jedyną, nową, skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentek z wnioskowanej populacji docelowej. Od ponad 7 lat, we wnioskowanym wskazaniu nie został zarejestrowany żaden skuteczny lek. W marcu 2015 roku EMA zarejestrowała bewacyzumab (Avastin®) do stosowania w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie z paklitakselem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (EMA Avastin).

Dostępne dowody kliniczne pochodzące z randomizowanego badania klinicznego III fazy (KEYNOTE-826) wskazują, że terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 36% (HR=0,64; 95%CI: 0,50; 0,81; $p<0,001$), zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby wg oceny badacza o 38% (HR=0,62; 0,50; 0,77; $p<0,001$), zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby wg BICR o 40% (HR=0,60; 95%CI: 0,48; 0,75), większym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1 (RR=1,36; 95%CI: 1,18; 1,57; $p<0,001$), większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej (RR=1,73; 95%CI: 1,19; 2,52; $p=0,004$) i częściowej (RR=1,22; 95%CI: 1,00; 1,50; $p=0,049$) odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 oraz zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji choroby (RR=0,31; 95%CI: 0,15; 0,65; $p=0,002$). Wyniki z badania KEYNOTE-826 wskazały na brak negatywnego wpływu dodania pembrolizumabu do chemioterapii na jakość życia pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 , która oceniana była za pomocą trzech kwestionariuszy: EORT QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 i EQ-VAS (AK 2023).

Cel leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy zależy jest od czynników takich jak stadium choroby, obecność przerzutów oraz podtyp raka. U pacjentek z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, cel leczenia obejmuje przedłużenie przeżycia oraz złagodzenie objawów choroby, a pacjenci stanowią populację o dużych i niezaspokojonych potrzebach skutecznej metody leczenia (NCCN 2023, ESMO 2017).

Pembrolizumab stanowi jedyną nową, skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją

PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i które nie były wcześniej leczone chemioterapią ogólnoustrojową i które nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii (ChPL Keytruda). W porównaniu do leków konkurencyjnych, które zostały zatwierdzone do stosowania w leczeniu II linii, Keytruda® w międzynarodowym badaniu klinicznym III fazy wykazała statystycznie istotną korzyść w zakresie OS i PFS u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, przy jednoczesnym zapewnieniu łatwego do opanowania profilu bezpieczeństwa i utrzymaniu HRQoL pacjentów (EMA 2022).

3 Interwencja - pembrolizumab (Keytruda®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu pembrolizumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , została wydana 25.04.2022 roku.

Pembrolizumab w leczeniu pacjentów z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których guzy wykazują ekspresję PD-L1 (CPS ≥ 1), został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 13.10.2021 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pembrolizumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Keytruda®). W Tab. 5 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu rak szyjki macicy.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka 4 ml, EAN: 05901549325126
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF02
Substancja czynna	pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 . Populacja docelowa jest szczegółowo określona kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.
Droga podania	Produkt leczniczy Keytruda® podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego Keytruda® nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W przypadku podawania produktu leczniczego Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy Keytruda® należy podawać jako pierwszy.
Mechanizm działania	Produkt leczniczy Keytruda® jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

CPS - łączny wynik wartości dodatnich (ang. *Combined Positive Score*).

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 6 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>EMA: 25.04.2022 FDA: 13.10.2021</p>
<p>Zarejestrowane wskazania do stosowania</p>	<p><u>Czerniak</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem; • w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji. <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej; • w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nie- płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej; • w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem lub nab-paklitaksellem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną. <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>, CHL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia. <p><u>Rak urotelialny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score</i>, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>, HNSCC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób doro-

	<p>stych 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>Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>, RCC)</p> <ul style="list-style-type: none">• w skojarzeniu z aktytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;• w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;• w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych. <p>Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability high</i>, MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR)</p> <p>Rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>, CRC)</p> <ul style="list-style-type: none">• w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:<ul style="list-style-type: none">○ leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;○ leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny. <p>Nowotwory inne niż rak jelita grubego</p> <ul style="list-style-type: none">• w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:<ul style="list-style-type: none">○ zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;○ nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii. <p>Rak przelyku</p> <ul style="list-style-type: none">• w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przelyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przelykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. <p>Potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple-negative breast cancer</i>, TNBC)</p> <ul style="list-style-type: none">• w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie;• w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. <p>Rak endometrium (ang. <i>endometrial carcinoma</i>, EC)</p> <ul style="list-style-type: none">• w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.
--	--

	<p>Rak szyjki macicy</p> <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> , PSURs)
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia

3.1.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu. Częstości występowania podane poniżej i w Tab. 7 określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 3 123 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (55%), nudności (54%), zmęczenie (38%), neutropenia (36%), zaparcia (35%), tyśnienie (35%), biegunka (34%), wymioty (28%) i zmniejszenie tętnienia (27%). Działania niepożądane stopni 3 - 5 u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały z częstością wynoszącą 82% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 75% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tab. 7 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią. Działania niepożądane przedstawione zostały zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 7 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią.

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 - <1/10)	Niebył często (≥1/1000 - <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 - <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznaną
	Zapalenie płuc				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
Neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia	Gorączka neutropeniczna, limfopenia	Eozynofilia	Niedokrwistość hemolityczna, immunologiczna trombocytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego					
	Reakcja związana z infuzją dożylną ^a		Sarkoidoza		
Zaburzenia endokrynologiczne					
Niedoczynność tarczycy ^b	Niedoczynność kory nadnerczy ^c , zapalenie tarczycy ^d , nadczynność tarczycy ^e	Zapalenie przysadki mózgowej ^f	Niedoczynność przytarczyc		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia	Hiponatremia, hipokalcemia	Cukrzyca typu 1 ^g			
Zaburzenia psychiczne					
Bezsenna					
Zaburzenia układu nerwowego					
Neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku	Letarg	Zapalenie mózgu ⁱ , epilepsja	Zespół Guillain-Barré ^j , zespół miasteniczny		
Zaburzenia oka					
	Suchość oczu		Zapalenie błony naczyniowej oka ^m		
Zaburzenia serca					
	Zaburzenia rytmu serca [†] (w tym migotanie przedsionków)	Zapalenie mięśnia sercowego ⁿ , wysięk osierdziowy, zapalenie osierdza			
Zaburzenia naczyniowe					
	Nadciśnienie tętnicze	Zapalenie naczyń ^o			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Duszność, kaszel	Zapalenie płuc ^p				
Zaburzenia żołądka i jelit					
Nudności, biegunka, wymioty, ból	Zapalenie jelita grubego ^r , zapalenie żołądka,	Zapalenie trzustki ^s , ow-	Perforacja jelita cienkiego		

Bardzo czę- sto (≥1/10)	Często (≥1/100 - <1/10)	Niezbýt czę- sto (≥1/1000 - <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 - <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nie- znana
brzucha ^q , za- parcia	suchość w ja- mie ustnej	rzodzenie prze- wodu pokarmo- wego ^t			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
	Zapalenie wą- troby ^u		Stwardniające zapalenie dróg żółciowych ^v		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Lysienie, wy- sypka ^x , świąd ^w	Ciężkie reakcje skórne ^y , ru- mień, trądziko- podobne zapa- lenie skóry, za- palenie skóry, suchość skóry, wyprysk	Luszczyca, ro- gowacenie li- szajowate ^{aa} , bielactwo ^z , grudki	Zespół Stevensa- John- sona, rumień guzowaty, zmiana koloru włosów		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
Ból stawów, bóle mięśni- woszkieleto- we ^{bb} , zapalenie mięśni ^{cc}	Bóle kończyn, zapalenie sta- wów ^{dd}	Zapalenie po- chewki ścię- gna ^{ee}	Zespół Sjögrena		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
	Ostre uszkodze- nie nerek	Zapalenie ne- rek ^{ff} , nieza- każne zapale- nie pęcherza moczowego			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Zmęczenie, astenia, go- rączka, obrzęk ^{ee}	Objawy grypo- podobne, dreszcze				
Badania diagnostyczne					
Zwiększenie ak- tywności ami- notransferazy alaninowej, zwiększenie ak- tywności ami- notransferazy asparaginiano- wej	Zwiększenie stężenia krea- tyniny we krwi, zwiększenie ak- tywności fosfa- tazy zasadowej we krwi, hiper- kalcemia, zwiększenie stężenia biliru- biny we krwi	Zwiększenie ak- tywności amy- lazy			
<p>^a reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza); ^b niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym); ^c niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy, wtórna niedoczynność kory nadnerczy); ^d zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy i ostre zapalenie tarczycy); ^e nadczynność tarczycy (choroba Basedowa); ^f zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki, limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej); ^g cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa); ^h zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu, niezakaźne zapalenie mózgu); ⁱ zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna); ^m zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyńiówki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego); ⁿ zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia serco-</p>					

Bardzo czę- sto (≥1/10)	Często (≥1/100 - <1/10)	Niezbýt czę- sto (≥1/1000 - <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 - <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nie- znana
wego); ° zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty, olbrzymioko- mórkowe zapalenie tętnic); p zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym i choroba płuc o podłożu immunologicznym); q ból brzucha (dys- komfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu); r zapalenie jelita grubego (mikro- skopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita oraz autoimmunologiczne za- palenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit); s zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapa- lenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym); t owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy); u zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby); v stwardniające zapalenie dróg żółciowych (zapalenie dróg żółciowych o podłożu immunologicznym); x wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okolomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy nar- ządów płciowych); w świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych); y ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszczeniowa, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3.: pęcherzowe oddzielenie się naskórka, złuszczeniowe zapalenie skóry, uogólnione złuszczeniowe zapalenie skóry, rumień wieloposta- ciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wy- sypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwity skórne na podłożu toksycznym); z bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopig- mentacja powiek); aa rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy); bb bóle mięśniowo-szkiele- towe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowokostne klatki piersiowej i kręczy); cc zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza); dd zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk sta- wowy); ee zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien); ff za- palenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek i niewydol- ność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczy- cowy, kłębuszkowe zapalenie nerek i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek); gg obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu); † na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.					

3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.1.4 Kompetencje personelu

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

3.2.1 Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., preparat leczniczy Keytruda® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w siedmiu programach lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”;
†

- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”;
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”;
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”;
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”;
- B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka (ICD-10: C15 - C16)”;
- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”.

Szczegóły dotyczące finansowania pembrolizumabu przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8 Szczegółowe informacje dotyczące finansowania pembrolizumabu w Polsce (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	14 082,64	14 927,60	14 927,60

Pembrolizumab finansowany w ramach programów lekowych znalazł się na 10. miejscu wśród substancji czynnych finansowanych w ramach onkologicznych programów lekowych o największej liczbie pacjentów w 2020 roku (Jakubiak 2022). W 2021 r. i I połowie 2022 r., pembrolizumab znalazł się odpowiednio na 4. i 2. miejscu wśród substancji czynnych finansowanych w ramach onkologicznych PL o największej liczbie leczonych pacjentów, co wskazuje na ugruntowaną pozycję i szerokie zastosowanie leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w ośrodkach polskich (Uchwały Rady NFZ).

3.2.2 Wnioskowane warunki refundacji pembrolizumabu

Wnioskuje się o dostępność terapii pembrolizumabem (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS), w ramach którego zobowiązuje się do [REDACTED]

Tab. 9. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
------------------------------	------------

Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1143.0, Pembrolizumab
Proponowany instrument podziału ryzyka	W ramach RSS wnioskodawca zobowiązuje się do [REDACTED]

Tab. 10. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Dorośli chorzy z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> gruczołowy, gruczołowo-płaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy rak szyjki macicy; histologicznie lub w inny sposób potwierdzony przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy u pacjentek niepoddanych wcześniej chemioterapii ogólnoustrojowej (z wyjątkiem przypadków stosowania jej równocześnie jako środka uwrażliwiającego na promieniowanie jonizujące) i niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii; potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (<i>combined positive score</i>) ≥ 1, oznaczona zwalidowanym testem; stan sprawności 0-1 według klasyfikacji ECOG; zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnej wersji kryteriów RECIST; wiek powyżej 18 roku życia; wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; nieobecność objawowych przerzutów do OUN; wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego; nieobecność aktywnych chorób infekcyjnych (HBV, HCV i HIV), które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie pacjentki do programu; u pacjentek zdolnych do rozrodu w opinii lekarza - stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych przez cały okres stosowania leczenia oraz przez 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki pembrolizumabu; wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>

3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla pembrolizumabu

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych pembrolizumabum (Keytruda®) o terapię przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u dorosłych pacjentów, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 . Lek ma być dostępny w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

Pembrolizumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w siedmiu programach lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”;

- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”;
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”;
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”;
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”;
- B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka (ICD-10: C15 - C16)”;
- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”.

W związku z powyższym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Od 2019 roku do dnia 12 czerwca 2023 r., produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab) był oceniany przez AOTMiT 25 razy (11 razy w odniesieniu do stosowania w ramach programu lekowego oraz 14 razy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych - RDTL), jednak żadne z ocenianych wskazań nie dotyczyło leczenia raka szyjki macicy. Rozpatrzone przez Agencję wnioski dotyczące finansowania pembrolizumabu w ramach programu lekowego odnosiły się do leczenia raka: nerki, piersi, jelita grubego, przetyku, narządów głowy i szyi, płuca, czerniaka skóry lub błon śluzowych, raka urotelialnego. Wnioski dotyczące finansowania w ramach RDTL dotyczyły leczenia mięsaka wątroby, raka miedniczki nerkowej, chłoniaka z dużych komórek B, raka trzustki, tchawicy, płuca, chłoniaka śródpiersia z komórek B, urotelialnego pęcherza moczowego, mięsaka naczyniowego kości, raka gruczołowego o nieznanym punkcie wyjścia, chłoniaka śródpiersia oraz glejaka wielopostaciowego.

Oceny AOTMiT dotyczące pembrolizumabu

Od 2019 roku do dnia 12 czerwca 2023 r., Agencja oceniła 25 wniosków dotyczących zastosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab) we wskazaniach innych niż leczenie raka szyjki macicy. Łącznie 18 z 25 ocenionych wniosków zostało pozytywnie zaopiniowanych przez AOTMiT/Prezesa Agencji.

Prezes Agencji pozytywnie zaopiniował 9 wniosków dotyczących stosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego w leczeniu raka: piersi, jelita grubego, przetyku, nerki, płuc (2 wnioski), urotelialnego, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi oraz czerniaka skóry lub błon śluzowych. W 8 z 9 pozytywnie zaopiniowanych wniosków Prezes Agencji wskazuje na konieczność spełnienia ściśle określonych warunków. Dotyczą one między innymi pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka lub obniżenia ceny leku (Tab. 14). W wydanych pozytywnych rekomendacjach odwołano się głównie do skuteczności pembrolizumabu w analizowanych wskazaniach w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

Prezes Agencji pozytywnie zaopiniował 9 wniosków dotyczących stosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w leczeniu: raka miedniczki nerkowej, raka trzustki, raka płaskonabłonkowego tchawicy, pierwotnie

opornego chłoniaka śródpiersia z komórek B, raka drobnokomórkowego płuca, raka urotelialnego pęcherza moczowego w stadium uogólnionym, raka gruczołowego o nieznanym punkcie wyjścia, chłoniaka śródpiersia oraz glejaka wielopostaciowego.

Szczegółowe informacje ze stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) we wskazaniach ocenianych dotychczas przez AOTMiT przedstawiono w Tab. 14.

Oceny AOTMiT dotyczące leczenia raka szyjki macicy substancjami innymi niż pembrolizumab

Od 2016 roku Agencja oceniła 5 wniosków dotyczących leczenia raka szyjki macicy preparatami innymi niż Keytruda® (pembrolizumab). Wszystkie ocenione przez Agencję wnioski odnosiły się do substancji czynnej bewacyzumabu (Avastin®). Rozpatrzone zostały 2 wnioski dotyczące stosowania bewacyzumabu w ramach programu lekowego oraz 3 wnioski dotyczące zastosowania w ramach RDTL. Oceniane wnioski odnosiły się do leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy (2 wnioski), rozsianego gruczołowego raka szyjki macicy, raka szyjki macicy w IV stadium oraz rozsianego platynoopornego neuroendokrynnego raka szyjki macicy. Łącznie 3 z 5 ocenianych wniosków zostało pozytywnie zaopiniowanych przez AOTMiT - wszystkie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Szczegółowe informacje ze stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie finansowania leczenia raka szyjki macicy preparatami innymi niż pembrolizumab (Keytruda®) przedstawiono w Tab. 15.

3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/helsebiblioteket>

W wyniku powyższego przeglądu zidentyfikowano osiem Agencji HTA/instytucji działających w ochronie zdrowia, które opublikowały informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych/analiz klinicznych i ekonomicznych dla pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których guz wykazuje ekspresję PD-L1 (Tab. 11). Od 2022 roku do dnia 12 czerwca 2023 r. opublikowano 5 pozytywnych (NICE 2023, CADTH 2023, SMC 2023, HAS 2022, PBAC 2022) rekomendacji refundacyjnych. Na stronach niemieckich agencji oceny technologii medycznych odnaleziono analizę kliniczną i ekonomiczną produktu leczniczego Keytruda® (G-BA 2023, IQWiG 2022).

W maju 2023 roku, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) opublikował finalną wersję pozytywnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania pembrolizumabu u dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy. W opublikowanym dokumencie powołano się na wyniki badania klinicznego, w którym wykazano istotny wpływ pembrolizumabu w połączeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez, na poprawę przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby w porównaniu ze standardowym leczeniem. Wskazano także, że stosowanie pembrolizumabu wiązało się z możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi (NICE 2023).

W Irlandii, wniosek dotyczący finansowania ze środków publicznych preparatu Keytruda® we wskazaniu leczenie przetrwałego, nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy, złożono do *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) w czerwcu 2022 roku. W lipcu 2022 r., na podstawie skróconej formy oceny (tzw. *rapid HTA*) NCPE stwierdziło, że konieczne jest przeprowadzenie pełnej oceny technologii. Na dzień 12 czerwca 2023 r., proces dotyczący finansowania preparatu Keytruda® nadal trwa i oczekuje się na pojawienie rekomendacji refundacyjnej (NCPE 2022).

Agencje CADTH 2023, SMC 2023, HAS 2022 i PBAC 2022 opracowały rekomendacje refundacyjne w oparciu o istniejące dowody naukowe wskazujące na skuteczność terapii pembrolizumabem. W uzasadnieniu decyzji, agencje powołują się na wyniki pochodzące z badania klinicznego III fazy, w którym wykazano, że terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią wiązała się z poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (CADTH 2023, SMC 2023, HAS 2022, PBAC 2022). Kanadyjska agencja CADTH 2023 podkreśla, że stosowanie pembrolizumabu wiązało się z możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi, co było określane przez pacjentów jako ważne.

Tab. 11. Rekomendacje zagranicznych Agencji HTA dla pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Rekomendacje opublikowane		
NICE 2023 (Wielka Brytania)	W leczeniu przetrwałego, nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy u dorosłych z ekspresją PD-L1 i z CPS \geq 1.	NICE wydał pozytywną rekomendację . Komisja powołuje się na wyniki badania klinicznego, w którym wykazano istotny wpływ pembrolizumabu w połączeniu ze standardowym schematem chemioterapii, z bewacyzumabem lub bez, na poprawę przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		w porównaniu ze standardowym leczeniem. Wskazano także, że stosowanie pembrolizumabu wiązało się z możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi.
CADTH 2023 (Kanada)	Leczenie dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których guz wykazuje ekspresję PD-L1 (CPS \geq 1), potwierdzoną zvalidowanym testem.	CADTH wydało pozytywną rekomendację . Komisja powołuje się na wyniki badania klinicznego, w którym wykazano, że pembrolizumab w połączeniu ze standardowym schematem chemioterapii, z bewacyzumabem lub bez, poprawia przeżycie i opóźnia progresję choroby w porównaniu ze standardowym leczeniem. Stosowanie pembrolizumabu wiązało się z możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi, co jest określane przez pacjentów jako ważne.
SMC 2023 (Szkocja)	W leczeniu przetrwałego, nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy u dorosłych z ekspresją PD-L1 i z CPS \geq 1.	SMC wydało pozytywną rekomendację . Swoją decyzję Komisja uzasadnia wynikami pochodzącymi z badania klinicznego III fazy, w którym odnotowano znaczącą poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego u pacjentek z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy z PD-L1 CPS \geq 1, które były leczone pembrolizumabem.
G-BA 2023 (Niemcy)	W leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy u dorosłych, z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 (CPS \geq 1).	G-BA odnosi się do korzyści wynikających z terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z placebo w skojarzeniu z chemioterapią. G-BA podkreślił pozytywny, statystycznie istotny i znaczący wpływ pembrolizumabu na wydłużenie przeżycia całkowitego i określił liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia. G-BA przyjął, że rocznie liczba pacjentów z populacji wnioskowanej, którzy mogą być leczeni w I linii wynosi ok. 1 060 - 1 230 pacjentów. Chorych po leczeniu I linii, którzy kwalifikują się do dalszej terapii jest ok. 255 - 295. Roczne koszty substancji czynnej na pacjenta, tj. pembrolizumabu, wynoszą ok. 93 522,22 €.
IQWiG 2022 (Niemcy)	W leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 (CPS \geq 1) u dorosłych.	Oszacowano, że w ciągu roku liczba pacjentów z populacji wnioskowanej, którzy mogą być leczeni w I linii wynosi ok. 1 062 - 1 232 pacjentów. Chorych po leczeniu I linii, którzy kwalifikują się do dalszej terapii jest ok. 255 - 295. Roczne koszty substancji czynnej na pacjenta, tj. pembrolizumabu, oszacowano na 99 714,53 €.
HAS 2022 (Francja)	W leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których guz wykazuje ekspresję PD-L1 i z CPS \geq 1.	HAS wydało pozytywną rekomendację .

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Swoją decyzję Komisja argumentuje umiarkowaną kliniczną wartością dodaną wynikającą ze stosowania pembrolizumabu w I linii leczenia we wnioskowanym wskazaniu. Komitet uważa, że rzeczywista korzyść kliniczna ze stosowania preparatu Keytruda (pembrolizumab) jest znacząca we wnioskowanym wskazaniu. W opinii HAS pembrolizumab wykazuje poprawę terapeutyczną w ramach ścieżki leczenia. HAS wskazuje także na wyniki randomizowanego badania klinicznego, w którym wykazano przewagę pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią nad placebo w skojarzeniu z chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego.
PBAC 2022 (Australia)	Leczenie przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego (stadium IVB) raka płaskonabłonkowego, gruczolakoraka i raka gruczołowo-płaskonabłonkowego szyjki macicy u pacjentek, u których guz wykazuje ekspresję PD-L1, a CPS \geq 1.	PBAC wydała pozytywną rekomendację . Komitet wskazuje, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zapewnia znaczącą poprawę w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z standardową chemioterapią. Wskazano także, że terapia pembrolizumabem byłaby kosztowo efektywna przy obniżeniu ceny.
Rekomendacje w trakcie realizacji		
NCPE 2023 (Irlandia)	W leczeniu przetrwałego, nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy u dorosłych z ekspresją PD-L1 i z CPS \geq 1.	Na podstawie tzw. <i>rapid review</i> zakończonego w lipcu 2022 roku, NCPE rekomenduje przeprowadzenie pełnej oceny technologii.

3.2.6 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowanych ze środków publicznych w leczeniu raka szyjki macicy (ICD-10: C53) jest 15 substancji czynnych (Obwieszczenie MZ 2023).

W ramach katalogu chemioterapii, we wskazaniu nowotwór złośliwy szyjki macicy (ICD-10: C53), z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowane są:

- siarczan bleomycyny,
- karboplatyna,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- etopozyd,
- fluorouracyl,

- ifosfamid,
- irynotekan,
- paklitaksel,
- topotekan,
- winkrystyna,
- winorelbina,
- bewacyzumab.

Obecnie nie istnieje żaden program lekowy dotyczący leczenia raka szyjki macicy. Od maja 2021 roku do maja 2022 roku obowiązywał PL B.116 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab. Do PL kwalifikowano dorosłe pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) rakiem szyjki macicy, które nie kwalifikowały się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Kryterium kwalifikacji stanowiło także niestosowanie wcześniejszej chemioterapii w stadium nawrotu, rozsiewu lub przetrwałego nowotworu z wyjątkiem chemioterapii cisplatyną stosowanej w skojarzeniu z radioterapią podczas leczenia radykalnego.

Obecnie terapia bewacyzumabem finansowana jest w ramach katalogu chemioterapii. Leczenie bewacyzumabem powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań ograniczających możliwość kontynuowania. Pozostałe kryteria dotyczące stosowania bewacyzumabu obejmują:

- przetrwały, nawrotowy lub pierwotnie przerzutowy (stadium IVB) rak szyjki macicy u pacjentek niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii,
- niestosowanie wcześniejszej chemioterapii w stadium nawrotu, rozsiewu lub przetrwałego nowotworu z wyjątkiem chemioterapii cisplatyną stosowanej w skojarzeniu z radioterapią podczas leczenia radykalnego,
- czas od zastosowania chemioradioterapii nie krótszy niż 6 tygodni. Czas od zastosowania radioterapii nie krótszy niż 3 tygodnie,
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO.

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (AOTMiT 2016).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Rozważanym wskazaniem refundacyjnym pembrolizumabu (Keytruda®) jest leczenie przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy u dorosłych pacjentek, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , i które nie były wcześniej leczone chemioterapią ogólnoustrojową (tj. leczenie I linii).

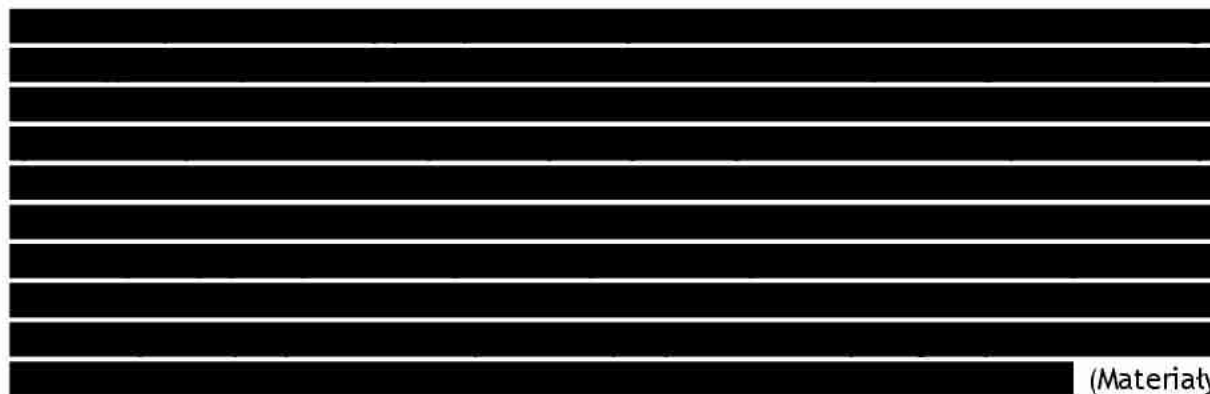
W Polsce pacjenci z rakiem szyjki macicy mogą być leczeni za pomocą 15 substancji czynnych finansowanych w ramach katalogu chemioterapii: bewacyzumab, siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina. Obecnie nie istnieje żaden program lekowy dotyczący leczenia raka szyjki macicy.

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka szyjki macicy rekomendują stosowanie kombinacji chemioterapii opartej na związkach platyny \pm bewacyzumab w I linii leczenia pacjentek z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (NCCN 2022, ESMO 2017). Chemioterapia oparta na pochodnych platyny \pm bewacyzumab jest zalecana u pacjentów nieleczonych chemioterapią, w dobrej kondycji medycznej, z nawracającą/przerzutową chorobą. Preferowanymi schematami są karboplatyna/paklitaksel i cisplatyna/paklitaksel [I, A]. Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest zalecane po dokładnej ocenie i omówieniu z pacjentem ryzyka wystąpienia istotnych działań toksycznych ze strony układu pokarmowego i moczowo-płciowego [I, A] (ESGO 2023).

W najnowszych wytycznych klinicznych na 2023 rok, opublikowanych przez *National Comprehensive Cancer Network* preferowanymi opcjami w I linii leczenia nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy są: pembrolizumab w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, cisplatyna skojarzona z paklitakselem i bewacyzumabem oraz karboplatyna skojarzona z paklitakselem i bewacyzumabem.

Dostępne badania mające na celu scharakteryzowanie schematów leczenia stosowanych w I linii nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy na świecie wskazują, że najczęściej stosowanym schematem były schematy paklitaksel + karboplatyna oraz paklitaksel + cisplatyna. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, w okresie od 2004 roku do czerwca 2014, do którego zakwalifikowano łącznie 75 kobiet w średnim wieku 44 lata wykazano, że schemat paklitaksel + karboplatyna stosowany był przez 41,3% pacjentek (McLachlan

2017). Podobnie w badaniu przeprowadzonym przez Baillie i wsp. wskazano, że wśród najczęściej stosowanych schematów chemioterapii były cisplatyna/paklitaksel (62,7%) lub karboplatyna/paklitaksel (34,9%) (Baillie 2021). Badania przeprowadzone w USA dowodzą, że wśród pacjentek z przerzutowym rakiem szyjki macicy, 55,5% pacjentek otrzymywało bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią, w tym schemat karboplatyna + paklitaksel (33,1%), cisplatyna + paklitaksel (15,3%) i topotekan + paklitaksel (7,1%). Inne popularne schematy obejmowały karboplatynę + paklitaksel (11,9%) i cisplatynę + 5-FU (8,3%) (CancerMPact).



(Materiały wnioskodawcy). Obecnie w Polsce brak jest skutecznej terapii w I linii leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy. Stosowane są schematy powszechnie dostępne schematy chemioterapii, z których najczęściej stosowany stanowi schemat zawierający paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce uznano, że najbardziej adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji (pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna/karboplatyna + paklitaksel) +/- bewacyzumab), będzie leczenie standardowe rozumiane jako stosowanie chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.

5 Efekty zdrowotne

Cel leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy zależny jest od czynników takich jak stadium choroby, obecność przerzutów oraz podtyp raka. U pacjentek z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, cel leczenia obejmuje przedłużenie przeżycia oraz złagodzenie objawów choroby (NCCN 2023, ESMO 2017).

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT 2016).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W 2022 roku, Europejska Agencja Leków opracowała dokument uzasadniający rejestrację pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, z/bez bewacyzumabu, w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 . Decyzja EMA została podjęta w oparciu o wyniki pochodzące z randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-826. Do badania kwalifikowano dorosłe pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, które nie były leczone w I linii z zastosowaniem chemioterapii, z wyjątkiem przypadków, gdy stosowano ją równocześnie jako środek uwrażliwiający na promieniowanie jonizujące. W badaniu oceniano pierwszorzędowe punkty końcowe takie jak przeżycie ogólne (ang. *overall survival*, OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiła obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie, odsetek pacjentów bez progresji choroby (PFS) po 12 miesiącach, PFS na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. *Blinded independent central review*, BICR) oraz jakość życia. W ramach punktów końcowych raportowanych przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PROs), jakość życia została oceniona za pomocą kwestionariuszy opracowanych przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) - w tym kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) (EMA 2022).

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że pembrolizumab, podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, jest skuteczny u pacjentek z rakiem szyjki macicy, w przypadku którego doszło do nawrotu po wcześniejszym leczeniu lub który rozprzestrzenił się, oraz który wykazywał dodatni wynik badania na obecność białka PD-L1 (EMA 2022a).

W wytycznych dotyczących punktów końcowych stosowanych w badaniach klinicznych leków przeciwnowotworowych, które zostały opublikowane zarówno przez EMA, jak i FDA, wymieniana jest ocena przeżycia całkowitego (OS). Jak wskazują wytyczne, OS stanowi uniwersalny punkt końcowy, który umożliwia bezpośrednią ocenę korzyści wynikających z leczenia. Pełna ocena OS nie zawsze jest możliwa ze względu na oczekiwane długie przeżycie pacjentów, co wiązałoby się z prowadzeniem długiego okresu obserwacji w badaniu klinicznym. W związku z tym wśród pierwszorzędowych punktów końcowych, które oceniane są dla terapii przeciwnowotworowych, analizie poddaje się również przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Zgodnie z wytycznymi, istotne jest również przeprowadzenie oceny odpowiedzi na leczenie - wskaźnik odpowiedzi krótkoterminowej stanowi obiektywna odpowiedź kliniczna (ang. *objective response rate*, ORR). Eksperti EMA wskazują, że w analizie efektywności leków przeciwnowotworowych należy uwzględnić także ocenę punktów końcowych klasyfikowanych jako PROs (z ang. *patient-reported outcomes*) - umożliwiają one pełniejszą ocenę efektywności klinicznej zastosowanego leczenia, uwzględniając perspektywę pacjenta i postrzeganie choroby. W ocenie jakości życia pacjentów można uwzględnić ogólne kwestionariusze oceny jakości życia stosowane w ocenie pacjentów onkologicznych np. EORTC QLQ (EMA 2019, FDA 2018).

Mając na uwadze powyższe informacje, ocena skuteczności w opracowywanej analizie zostanie przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS),
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń i działań niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne są związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 12) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 12 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno - kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest / posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy w porównaniu do leczenia standardowego (rozumianego jako stosowanie chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyna, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy dorosłych pacjentek z rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i które nie były wcześniej leczone chemioterapią ogólnoustrojową.

Rejestracja pembrolizumabu do stosowania w I linii leczenia pozwoliła na wypełnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej związanej z terapią przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy. Immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów PD-L1 stanowi nowe podejście terapeutyczne w leczeniu raka szyjki macicy z uwagi na mechanizm działania polegający na reaktywacji immunologicznego mikrośrodowiska guza. Pembrolizumab stanowi obecnie jedyną nową oraz skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. Stosowanie pembrolizumabu w I linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy zapewnia najlepszą korzyść terapeutyczną raportowaną w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia, w porównaniu do leków konkurencyjnych, które zostały zatwierdzone do stosowania w leczeniu II linii.

Preparat Keytruda® (pembrolizumab) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, dając szansę pacjentom z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, którzy wcześniej nie byli leczeni chemioterapią ogólnoustrojową, na wydłużenie przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby, bez wpływu na bezpieczeństwo terapii i jakość życia.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową
Interwencja (I)	Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i karboplatyną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, stosowane zgodnie z ChPL
Komparator (C)	SoC (rozumiane jako stosowanie chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyna, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia.

Kryterium	Charakterystyka
	Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane dowolnego typu,• działania niepożądane dowolnego typu.
Typ badań (5)	<ul style="list-style-type: none">• badania pierwotne,• badania wtórne.

8 Aneks

8.1 Uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT

Tab. 14 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania pembrolizumabu (Keytruda®).

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Finansowanie w ramach program lekowego			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2023 z dnia 20 lutego 2023 r.</p> <p>Rekomendacja nr 20/2023 z dnia 21 lutego 2023 r. Prezesa AOTMiT</p>	Rak nerki (ICD-10: C64)	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie Stanowiska: W badaniu KEYNOTE 564 wykazano istotnie statystycznie dłuższe DFS w grupie stosującej PEM względem grupy stosującej PLC w populacji ogólnej w 24. miesięcznym i w 30. miesięcznym okresie obserwacji. Wskazano również na stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p>Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także mając na uwadze fakt, iż populacja z jasnokomórkowym RCC po nefrektomii (całkowitej lub częściowej) stanowią niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (dotychczasowym postępowaniem jest obserwacja), Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją w sytuacji spełnienia określonych warunków.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Podsumowując, w badaniu KEYNOTE-564 wykazano istotnie statystyczną przewagę PEM vs PLC dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeżycie wolne od choroby. Na niepewność wnioskowania wpływa fakt, że do analizy włączono tylko jedno badanie oceny skuteczności PEM we wnioskowanym wskazaniu oraz, niedojrzałość wyników tego badania, które nie zostało jeszcze zakończone. Ograniczeniem analizy jest także brak badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej jest związana w szczególności z długoterminową ekstrapolacją wyników dotyczących DFS i OS, a także brakiem danych klinicznych potwierdzających długoterminowe zachowanie efektu terapeutycznego PEM stosowanego w ramach rocznej terapii adjuwantowej u pacjentów z rakiem nerki. Główne ograniczenia przepro-</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT/AOTM
			<p>wadzonej analizy dotyczą niepewności związanej z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, a także przyszłych udziałów wnioskowanej technologii. Ponadto warto zwrócić uwagę, że przyjęty horyzont czasowy analizy (2 lata), wydaje się okresem zbyt krótkim do ustalenia równowagi rynkowej w ocenianym przypadku.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r.</p> <p>Rekomendacja nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Rak piersi (ICD-10: C50)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” - leczenie w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Wyniki randomizowanego badania klinicznego dotyczącego ocenianej technologii wskazują na wysokie prawdopodobieństwo odniesienia istotnych korzyści przez pacjentki, a biorąc pod uwagę skalę problemu zdrowotnego jakim jest rak piersi zasadnym jest refundacja technologii, która może zredukować niekorzystne następstwa zdrowotne i społeczne tej choroby. Wnioskowanie o pogłębienie RSS wynika ze względu na znaczne obciążenie płatnika publicznego oraz niepewności oszacowań co do wielkości leczonej populacji.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.</p> <p>Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszty wnioskowanej terapii do poziomu co najmniej zapewniającego efektywność kosztową w stosunku do wszystkich refundowanych aktualnie terapii.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Dowody z badań klinicznych wskazują zatem, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii przed zabiegiem chirurgicznym (neoadjuwant), a następnie kontynuowanie stosowania samego pembrolizumabu po operacji (adjuwant) zwiększa szanse na zmniejszenie rozwoju nowotworu i wydłużenie czasu do nawrotu choroby. Natomiast nie ma dowodów, że stosowanie PEM wpływa na przeżycie całkowite. Prognozowanie opłacalności ocenianej technologii jest wysoce niepewne, również w kontekście braku różnic IS w punkcie końcowym: przeżycie całkowite.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r.</p> <p>Rekomendacja nr 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Rak piersi (ICD-10: C50)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” - leczenie w skojarzeniu z chemioterapią miejscowo nawrotowego trójujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: W badaniu KEYNOTE-355 wykazano przewagę PEM+CHT vs PLC+CHT dla pierwszorzędowych punktów końcowych: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji oraz drugorzędowego punktu końcowego: odpowiedź na leczenie. Nie raporto-</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT/AOTM
		<p>otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Wyniki randomizowanego podwójnie zaślepionego wielośrodowego badania klinicznego dotyczącego ocenianej technologii wskazują na wysokie prawdopodobieństwo odniesienia istotnych korzyści przez pacjentki, a biorąc pod uwagę skalę problemu zdrowotnego jakim jest rak piersi zasadnym jest refundacja technologii, która może zredukować niekorzystne następstwa zdrowotne i społeczne tej choroby. Wnioskowanie o pogłębienie RSS wynika ze względu na znaczne obciążenie płatnika publicznego oraz konieczność osiągnięcia efektywności kosztowej</p>	<p>wano różnic istotnych statystycznie w zakresie czasu trwania odpowiedzi. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z przyjętego przez wnioskodawcę założenia w zakresie krzywych modelowania funkcji przeżycia (OS, PFS), które wpływają na wykazanie dodatkowych, nieuzasadnionych korzyści w ramieniu PEM - analogiczne zastrzeżenie zgłosił NICE 2022.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2022 z dnia 4 lipca 2022 r.</p> <p>Rekomendacja nr 64/2022 z dnia 4 lipca 2022 r. Prezesa AOTMIT</p>	<p>Rak jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej tj. 1143.0 Pembrolizumab i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Głównym argumentem pozytywnej rekomendacji Rady jest wyższa skuteczność pembrolizumabu, w porównaniu ze standardowo stosowaną terapią, w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, pod określonym warunkiem, celem obniżenia kosztów terapii i zmniejszenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują, że stosowanie pembrolizumabu istotnie statystycznie wydłuża przeżycie bez progresji choroby pacjentów z rakiem jelita grubego w porównaniu do stosowania terapii standardowej. Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 32,4 miesiąca wykazano znamienne przewagę PEM względem SoC w zakresie PFS. Ponadto odnotowano różnice istotne klinicznie w zakresie wpływu na jakość życia.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2022 z dnia 25 kwietnia 2022 r.</p> <p>Rekomendacja nr 38/2022 z dnia 29</p>	<p>Rak przetyku (ICD-10: C15)</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przetyku (ICD-10: C15)”, na warunkach zaproponowanych przez Wnioskodawcę.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przetyku (ICD-10:</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przetyku (ICD-10: C15)”, pod określonym warunkiem.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
kwietnia 2022 r. Prezesa AOTMiT		<p>C15)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany i zarejestrowany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności przy proponowanej obecnie cenie jest zbyt wysoki i niepewny. Ze względu na interes publiczny, zapisy dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu, określenie czasu leczenia pacjenta oraz kryteria wyłączenia pacjenta nie mogą być utajnione i tym samym nie mogą podlegać wyłączeniu.</p>	<p>Dodanie pembrolizumabu (PEM) do chemioterapii (cisplatyna + 5-FU) istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite (OS) pacjentów z rakiem przełyku w porównaniu do stosowania samej chemioterapii (CHT). Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 22,6 miesiąca wykazano przewagę PEM względem PLC w zakresie OS. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jest rekomendowany przez najnowsze wytyczne amerykańskie (NCCN 2.2022) jako pierwsza linia leczenia u pacjentów z zaawansowanym, płaskonabłonkowym rakiem przełyku i PD-L1 CPS ≥ 10.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r.</p> <p>Rekomendacja nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Głównymi argumentami przemawiającym za zasadnością refundacji pembrolizumabu w omawianym wskazaniu jest jego skuteczność kliniczna oraz zapewnienie pacjentom dostępu do dodatkowej opcji terapeutycznej. Rada zwraca uwagę na to, że proponowana nazwa programu lekowego leczenia pembrolizumabem jest tożsama z nazwą programu lekowego B.52. - „Leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi”.</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na uzależnieniu wysokości urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobem medycznym i ustaleniu maksymalnego poziomu budżetu, powyżej którego koszty refundacji omawianego produktu pokrywałby wnioskodawca.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>wykazano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego zarówno dla monoterapii pembrolizumabem, jak i terapii pembrolizumabem skojarzonej z chemioterapią względem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią. Odsetek 2 letnich przeżyć był istotnie statystycznie wyższy dla omawianych interwencji. Ponadto, pod względem odsetka całkowitych odpowiedzi, odnotowano istotnie statystycznie więcej całkowitych odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT/AOTM
			odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2020 z dnia 28 września 2020 r.</p> <p>Rekomendacja nr 69/2020 z dnia 30 września 2020 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Rak nerki (ICD-10: C64)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda, pembrolizumab, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: W badaniu III fazy KEYNOTE-426, w RCC jasnokomórkowym, wykazano wydłużenie przeżycia całkowitego o ok 10 miesięcy, PFS o 4 miesiące oraz większą o 23,6% obiektywną odpowiedź po PEM+AXI vs SUN. Brak znamiennej różnicy w OS i PFS w grupie o dobrym rokowaniu wskazuje na możliwość leczenia tej populacji SUN, czyli w ramach istniejącego w Polsce programu. Przemawiają za tym także lepsze OS i PFS po SUN vs nivolumab/ipilimumab. Rekomendacje 4 prestiżowych towarzystw naukowych z 2020 przemawiają za refundacją pembrolizumabu w leczeniu RCC. Popiera je także Konsultant Krajowy.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Keytruda, pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pod określonym warunkiem.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Zgodnie z wynikami analizy, dla PEM+AXI w porównaniu do SUN wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w populacji pacjentów RCC, a także w wydzielonych populacjach o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wg. Skali IMDC. 12-mies. OS było wyższe u chorych leczonych PEM+AXI (87,3%) względem leczonych SUN (71,3%) w populacji o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu oraz zbliżone w populacji ogólnej. Wykazano także, że terapia PEM+AXI jest znamienne statystycznie bardziej skuteczna od SUN w populacji ogólnej w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie oraz prawdopodobieństwa postępowania choroby. W porównaniu z pośrednim PEM+AXI względem PAZ wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w populacji ogólnej. Raportowano także istotnie statystycznie większą skuteczność skojarzenia PEM+AXI w stosunku do PAZ w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 r.</p> <p>Rekomendacja nr 7/2020 z dnia 30</p>	<p>Rak płuca o typie płaskonabłonkowym (ICD-10: C34)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% i < 1%.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <1% i PD-L1 1-49% pod warunkiem ob-</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
<p>stycznia 2020 r. Prezesa AOTMiT</p>		<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią w subpopulacjach pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 poniżej 1% oraz w przedziale 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak jest dowodów na efektywniejsze działanie leczenia skojarzonego w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.</p>	<p>niżenia ceny leku lub zaproponowania odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z uwagami w dalszej części rekomendacji.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>W przypadku pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 < 1% i PD-L1 1-49%, analiza kliniczna, potwierdzająca skuteczność wnioskowanej terapii nad chemioterapią, uzasadnia pozytywną decyzję refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wysoki koszt terapii oraz możliwy istotny wzrost wydatków płatnika, w ocenie Prezesa Agencji niezbędne jest obniżenie kosztu leku lub zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który skutecznie zredukowałby ryzyko finansowe płatnika. Natomiast mając na uwadze fakt, że pacjenci z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dodatkowym argumentem jest również przytoczony wcześniej wynik analizy ekonomicznej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 r.</p> <p>Rekomendacja nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Rak płuca (ICD-10: C34)</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów leczonych we wnioskowanym programie lekowym z ekspresją PD-L1 w zakresach: $\geq 50\%$, 1-49% oraz < 1%, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1143.0 - pembrolizumab” i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią u pacjentów, u których</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 < 1% i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		<p>stwierdzono ekspresję PD-L1 w 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku Keytruda (pembrolizumab) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku. Należy podkreślić konieczność stałego monitorowania zakresu stosowania produktu leczniczego Keytruda, co pozwoli osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ograniczy możliwość jego nadużywania.</p>	<p>W przypadku pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 < 1% i PD-L1 1-49%, analiza kliniczna, potwierdzająca skuteczność wnioskowanej terapii nad chemioterapią, uzasadnia pozytywną decyzję refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wysoki koszt terapii oraz możliwy istotny wzrost wydatków płatnika, w ocenie Prezesa Agencji niezbędne jest obniżenie kosztu leku lub pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka. Natomiast mając na uwadze fakt, że pacjenci z obecnością ekspresji PD-L1 ≥ 50% mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dodatkowym argumentem jest również przytoczony wcześniej wynik analizy ekonomicznej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 r.</p> <p>Rekomendacja nr 66/2019 z dnia 7 sierpnia 2019 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, z uwagi na istotne zastrzeżenia odnośnie proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Główne ograniczenia analizy wynikają z faktu, że badanie KEYNOTE-054 nie dobiegło końca i brak jest wyników przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez przerzutów odległych. W tej sytuacji opieranie skuteczności leczenia na surogacie obarczone jest dużym ryzykiem popełnienia błędu. Wobec tej niepewności koszty terapii powinny być niskie. Dodatkowymi ograniczeniami są niespójności pomiędzy kryteriami kwalifikacji do badania KEYNOTE-054, a tymi ujętymi we wnioskowanym programie.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki zdrowotne oraz uzależnionego od wielkości obrotu.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Zgodnie z wynikami badania Keynote-054 stosowanie PEM w porównaniu z PLC wiązało się z istotnie statystycznie niższym o 44% ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby. Dodatkowo odnotowano niższe ryzyko wystąpienia: nawrotu miejscowego/regionalnego, przerzutów odległych, nawrotów miejscowych/regionalnych i przerzutów odległych (diagnoza obu w przebiegu 30 dni). We wszystkich odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych zwracano uwagę na korzyść uzupełniającego leczenia pembrolizumabem, w postaci istotnego wydłużenia czasu do nawrotu choroby (RFS), w porównaniu z placebo (obserwacją) oraz na akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 r.</p>	<p>Rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10:</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67,</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT/AOTM
<p>Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa AOTMIT</p>		<p>C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Badanie Keynote-045 wykazało skuteczność leku w omawianym wskazaniu, przy akceptowalnym poziomie tolerancji. Także najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1, m.in. pembrolizumabu, w przypadku progresji raka urotelialnego po uprzednim leczeniu związkami platyny. Rada proponuje ograniczenie programu do najwyżej 2 lat i włączanie do niego tylko pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1 wg. ECOG, z powodu braku dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym ≥ 2 (należało do niej tylko 1-2% populacji objętej badaniem Keynote-045). Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Keytruda jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w Grecji i Bułgarii.</p>	<p>C68)” pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Wyniki badania wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących pembrolizumab względem chemioterapii o 3 miesiące. Należy jednak zauważyć, że wyniki w ramieniu komparatora podano łącznie dla stosowanych substancji, w przypadku podgrup pacjentów stosujących poszczególne substancje, pembrolizumab nadal charakteryzuje się dłuższym przeżyciem całkowitym, jednak wynik ten nie jest istotny statystycznie (dla paklitakselu i docetakselu). Należy mieć na uwadze, ograniczenia analizy związane m.in. z koniecznością ekstrapolacji danych dot. skuteczności znacznie poza horyzont z badania klinicznego, czy też modelowaniem czasu leczenia.</p>
Finansowanie w ramach RDTL			
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 14/2021 z dnia 18 stycznia 2021 r.</p> <p>Opinia nr 8/2021 z dnia 18 stycznia 2021 r. AOTMIT</p>	<p>Mięsak wątroby (ICD-10: C49) w ramach RDTL</p>	<p>Opinia:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 25 mg/ml, w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina), we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD-10: C49).</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Brak badań oceniających wnioskowaną terapię w tym wskazaniu. Odnaleziono jedynie abstrakt konferencyjny Nathenson 2020, opisujący wyniki badania II fazy. Dodatkowo, w abstrakcie Nathenson 2020 opisano jedynie wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentów z mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym. Ze względu na brak danych, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, a tym samym wpływu na budżet płatnika.</p>	<p>Opinia:</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina) we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących stosowania skojarzenia ocenianych technologii medycznych w analizowanej populacji chorych (tj. ze złośliwym odosobnionym guzem włóknistym). W badaniu (w populacji innej niż analizowana) uzyskano prawdopodobieństwo PFS na poziomie 42% oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR): 5%. Należy jednak zauważyć, iż warunkiem skuteczności terapii było prawdopodobieństwo osiągnięcia PFS równego 60% po 12 tyg. terapii, który nie został spełniony. Ponadto analizowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktów leczniczych Halaven i Keytruda, tym samym relacja korzyści do ryzyka zastosowania takiego leczenia nie jest znana.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT/AOTM
			Jednocześnie w treści zlecenia wskazano, że terapia ma charakter eksperymentu medycznego wymagającego zgody Komisji Bioetycznej.
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2020 z dnia 23 listopada 2020 r.</p> <p>Opinia nr 159/2020 z dnia 27 listopada 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Rak miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) w ramach RDTL</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Wyniki systematycznych przeglądów piśmiennictwa, dotyczących leczenia biologicznego raka urotelialnego, wskazują na skuteczność pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu, w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, rocznego przeżycia całkowitego oraz rocznego przeżycia wolnego od progresji. Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po chemioterapii pochodnymi platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Wyniki opracowań wtórnych potwierdzają skuteczność ocenianych przeciwciał monoklonalnych w analizowanym wskazaniu. W odniesieniu do skuteczności praktycznej nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy inhibitorami PD-1/L1 w zakresie mediany OS oraz mediany PF5. W opinii wzięto pod uwagę również fakt, że w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2020, EAU 2020) zaleca się stosowanie pembrolizumabu jako terapię preferowaną u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny tj. w II. linii leczenia urotelialnego raka nerki.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 312/2020 z dnia 16 listopada r.</p> <p>Opinia nr 154/2020 z dnia 20 listopada 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83) w ramach RDTL</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Jedynie dostępne badanie to Chong 2018 (od 2 lat jedynie w formie abstraktu). Spośród 12 chorych odpowiedź na leczenie uzyskano u 27% osób. Brakuje informacji o wpływie terapii na przeżycie całkowite, jak również na jakość życia. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została dotąd oceniona przez EMA. Na tym etapie leczenia nie ma dostępnego w Polsce komparatora.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną odnoszących się do wnioskowanej technologii. Do analizy włączono postery konferencyjne Chong 2017 i Chong 2018 opisujące wyniki jednoosrodkowego, prospektywnego badania, dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu u pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B, który uległ progresji po terapii z zastosowaniem terapii CAR-T. Badanie to przeprowadzono na niewielkiej populacji, gdzie u 11 z 12 włączonych pacjentów istniała możliwość oceny odpowiedzi na leczenie. Progresję pomimo podania</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT/AOTM
			pembrolizumabu zaobserwowano u 7 (64%) pacjentów. Żadne z odnalezionych wytycznych klinicznych nie wskazywało na możliwość stosowania pembrolizumabu u chorych z nawrotnym/opornym DLBCL.
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 299 /2020 z dnia 9 listopada 2020 r.</p> <p>Opinia nr 150/2020 z dnia 10 listopada 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby w ramach RDTL</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie pembrolizumabem generuje wyższe koszty niż terapia niwolumabem. Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów (populacja z jednoczesnym występowaniem nowotworu trzustki i odbytnicy, przerzutami do wątroby o niewiadomym pochodzeniu i wysokim poziomem niestabilności mikrosatelitarnej), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD10: C20, C25) - przerzuty do wątroby w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Oceniany przypadek nie dotyczy występowania wyłącznie nowotworu odbytnicy, lecz jego współwystępowania z innym nowotworem, a choroba jest już w stadium uogólnienia (przerzuty do wątroby). Nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem dla wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z jednoczesnym występowaniem raka odbytnicy i trzustki w stadium uogólnienia. Odnaleziono jedynie niezakończony, nierandomizowane badania II fazy, które wskazują na niewielką skuteczność terapii w przypadku występowania pojedynczych nowotworów.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 279 /2020 z dnia 19 października 2020 r.</p> <p>Opinia nr 136/2020 z dnia 19 października 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Rak trzustki (ICD-10: C25.9) w ramach RDTL</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka, 25 mg/ml, we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Skuteczność pembrolizumabu w szerokiej grupie nowotworów, w tym z rakiem trzustki, oceniano w badaniach KEYNOTE-028 oraz KEYNOTE-158. W pierwszym z nich, grupa z gruczolakorakiem wynosiła 24%, a w drugim 22%. Ich przeżycie całkowite wynosiło odpowiednio 3,9 i 4 ms. Tylko jeden pacjent w obydwu badaniach osiągnął całkowitą remisję. Potencjalnie duże korzyści zdrowotne, a małe ryzyko. W ocenianym wskazaniu</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych ze stwierdzoną ekspresją PD-L1 i niestabilnością mikrosatelitarną.</p> <p>Uzasadnienie opinii: W badaniu KEYNOTE-028 opisano 471 pacjentów, w tym 24 z gruczolakorakiem trzustki (PDL 1+). W tej podgrupie uzyskano medianę PFS na poziomie 1,7 miesiąca oraz medianę OS na poziomie 3,9 miesiąca. Spośród chorych z gruczolakorakiem trzustki nie uzyskano ORR (wskaźnik obiektywnych odpowiedzi), choroba stabilna została stwierdzona u 6 pacjentów, natomiast u 14 doszło do progresji. Z kolei w badaniu KEYNOTE-158 w podgrupie</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT/AOTM
		brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla wnioskowanej technologii lekowej.	chorych z rakiem trzustki (MSI-H/dMMR) tj. 22 z 233 pacjentów, uzyskano ORR na poziomie 18,2%, mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 13,4 miesiąca, mediana PFS: 2,1 miesiąca, a mediana OS: 4 miesiące. W grupie chorych z rakiem trzustki jeden pacjent uzyskał odpowiedź całkowitą (CR), natomiast u trzech zaobserwowano odpowiedź częściową. Ponadto na podstawie wytycznych klinicznych nie zidentyfikowano, możliwej do zastosowania w analizowanym wskazaniu, alternatywnej technologii dla ocenianego produktu leczniczego.
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 251/2020 z dnia 28 września 2020 r.</p> <p>Opinia nr 123/2020 z dnia 28 września 2020 r. AOTMiT</p>	Rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) w ramach RDTL	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną leku w ocenianym wskazaniu. Do analizy włączono natomiast publikację Maller 2019, stanowiącą opis przypadku 54-letniego pacjenta. Pacjent dobrze tolerował terapię i nie odczuwał skutków ubocznych. Powtórzenie bronchofiberoskopii po około 3 miesiącach leczenia wykazało całkowitą odpowiedź guza, w tym całkowite ustąpienie zmiany obserwowanej wcześniej w okolicy środkowej tchawicy. Stwierdzono też pełną rozdzielczość wszystkich obszarów wcześniej hipermetabolicznych. Pacjent kontynuuje leczenie pembrolizumabem i nie doświadczył żadnych działań niepożądanych. Nie stwierdzono dowodów na nawrót po około 1 roku obserwacji.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji à 25 mg/ml, fiolka à 4 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Analiza kliniczna opiera się na jednym opisie przypadku (Maller 2019) dotyczącym dorosłego pacjenta z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym tchawicy opornym na terapię fotodynamiczną, radioterapię i krioterapię. Po podaniu pembrolizumabu u pacjenta odnotowano całkowitą odpowiedź guza, w tym całkowite ustąpienie zmiany obserwowanej wcześniej w okolicy środkowej tchawicy. Ponadto badania obrazowe wykazały pełną rozdzielczość wszystkich obszarów wcześniej hipermetabolicznych. Nie stwierdzono dowodów na nawrót po około 1 roku obserwacji. Pacjent nie doświadczył żadnych działań niepożądanych. Podkreślenia wymaga jednak fakt, że rak tchawicy jest chorobą rzadką i nie został ustalony standard postępowania dla tego wskazania. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dot. tego schorzenia, jednak z opinii eksperta klinicznego wynika, że możliwe jest analogiczne podejście do terapii jak w przypadku zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca, zaś w raku płuca pembrolizumab jest jedną z zalecanych technologii medycznych.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 157/2020 z dnia 29 czerwca 2020 r.	Gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) w ramach RDTL	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Opinia nr 77/2020 z dnia 3 lipca 2020 r. AOTMiT		<p>wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wynosi około 3400 chorych. Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii leczenia wskazanej populacji przez 3 miesiące będzie bardzo wysoki. W sytuacji, gdy u pacjenta nie zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych - nie został on poddany chemioterapii - finansowanie wnioskowanego leku ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest niezasadne.</p>	<p>płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Należy zauważyć, że zastosowanie terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, może się odbyć jedynie, gdy zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, co nie zostało spełnione w populacji określonej wnioskiem. Mając na uwadze powyższe, wniosek nie spełnia wymogów ustawowych, co uniemożliwia wydanie pozytywnej opinii dla wnioskowanej technologii lekowej.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 140/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r.</p> <p>Opinia nr 64/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7) w ramach RDTL</p>	<p>Opinia:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD10: C85.7).</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Zgodnie z wynikami w badaniu KEYNOTE 013 obiektywną odpowiedź na leczenie ORR uzyskało u 48% pacjentów, w tym 33% osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) a 14% częściową odpowiedź na leczenie (PR), natomiast 24% stabilizację choroby (SD). W badaniu KEYNOTE 170 obiektywną odpowiedź na leczenie ORR uzyskało u 45% pacjentów, w tym 13% osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) a 32% częściową odpowiedź na leczenie (PR), natomiast 9% stabilizację choroby (SD).</p>	<p>Opinia:</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Wyniki obu badań wskazują na efektywność kliniczną zastosowanego leczenia w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR - ang. objective response rate), 48% i 45% odpowiednio w badaniach KEYNOTE-013 i KEYNOTE-170, przeżycia wolnego od progresji - mediana 10,4 i 5,5 miesiąca odpowiednio w badaniach KEYNOTE-013 i KEYNOTE-170 oraz przeżycia całkowitego - mediana 31,4 miesiąca w badaniu KEYNOTE-013 (w badaniu KEYNOTE-170 mediana OS nie została osiągnięta). Ponadto za istotne uznano fakt, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi pembrolizumab jest wymieniany jako jedyna z możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych w przypadku opornego lub nawrotowego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B, która nie jest aktualnie w Polsce finansowana ze środków publicznych. Co więcej, powyższe wnioskowanie jest zgodne z opinią Prezesa</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT/AOTM
			<p>Agencji nr 90/2019 z dnia 25 października 2019, która pozytywnie odnosiła się do finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Wobec wymienionych argumentów, zastosowanie terapii we wnioskowanej populacji w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej zostało uznane za uzasadnione.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 124/2020 z dnia 25 maja 2020 r.</p> <p>Opinia nr 56/2020 z dnia 25 maja 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach RDTL</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), w III i kolejnej linii leczenia, pod warunkiem stosowania u pacjentów w stanie czynnościowym ECOG 0-2, bez aktywnych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego oraz występowania ekspresji PD-L1.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Terapia ta jest bardzo obiecująca, lecz znajduje się w początkowej fazie badań klinicznych. W badaniu KEYNOTE-028 uwzględniono 24 pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca. Mediana przeżycia ulegała wydłużeniu w grupie, która otrzymała leczenie Keytrudą (wynosiła 9,7 miesiąca, 6 miesięcy przeżyło 66% pacjentów, a 12 miesięcy 38%). U danego świadczeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie, możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne, finansowane ze środków publicznych.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 7,7 miesiąca, a mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 2,0 miesiące. Zaraportowany odsetek obiektywnej odpowiedzi wynosił 19,3%, w czym u 2 pacjentów (2,4%) odnotowano odpowiedź całkowitą, a u 14 pacjentów (16,9%) wystąpiła odpowiedź częściowa. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 2,1 miesiąca. Wnioskowanie znajduje potwierdzenie w opinii eksperta oraz w wytycznych National Comprehensive Cancer Network 2020, w których monoterapia pembrolizumabem jest wskazana jako opcja terapeutyczna w leczeniu nawrotowego drobnokomórkowego raka płuca.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020 r.</p> <p>Opinia nr 7/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) w ramach RDTL</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Stosowanie pembrolizumabu (PEM) wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego. Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują na istotnie statystycznie</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują jako terapię pierwszego wyboru w ocenianym wskazaniu pembrolizumab. Wyniki odnalezionych badań wskazują na możliwe korzyści wynikające z</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		<p>wyższy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie, w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą. Stosowanie pembrolizumabu skutkowało utrzymaniem dotychczasowej jakości życia, podczas gdy w grupie chemioterapii obserwowano znaczące jej pogorszenie.</p>	<p>zastosowania pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu. W badaniu obejmującym pacjentów z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią mediana przeżycia całkowitego wynosiła 10,3 miesiąca. W badaniach obejmujących populację pacjentów, u których nie można było zastosować chemioterapii lub nie określono wcześniejszego leczenia mediana PFS wynosiła ok. 2 miesięcy.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 21/2020 z dnia 27 stycznia r.</p> <p>Opinia nr 10/2020 z dnia 30 stycznia 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41) w ramach RDTL</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41).</p> <p>Uzasadnienie opinii: W toku przeprowadzonego przez Agencję przeglądu systematycznego nie wyszukano żadnych doniesień spełniających kryteria włączenia w odniesieniu do leczenia pembrolizumabem (PEM) naczyniakomięsaków kości. Wskazanie, którego dotyczy wniosek, nie zawiera się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Ankietowani przez Agencję eksperci w większości (2/3) wypowiedzieli się negatywnie o relacji korzyści do ryzyka stosowania ocenianej technologii.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii: W ramach wyszukiwania dowodów naukowych, nie odnaleziono badań, które odnosiłyby się do zastosowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, natomiast przytoczone w analizie dowody pośrednie, odnoszą się do innego wskazania niż wnioskowane. Uwzględniając powyższe, brak jest możliwości wnioskowania o skuteczności oraz bezpieczeństwie terapii we wnioskowanym wskazaniu. Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do sposobu postępowania we wnioskowanym wskazaniu. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda, brak jest odniesienia do wskazania określonego wnioskiem. Zgodnie z opiniami ekspertów, obecnie w Polsce standardem leczenia pacjentów z naczyniakomięsakami kości jest podawanie doksorubicyny w monoterapii lub skojarzeniu.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 360/2019 z dnia 4 listopada 2019 r.</p> <p>Opinia nr 95/2019 z dnia 5 listopada 2019 r. AOTMiT</p>	<p>Rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9) w ramach RDTL</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9).</p> <p>Uzasadnienie opinii: W literaturze odnaleziono jeden opis przypadku dotyczący zastosowania pembrolizumabu w leczeniu raka gruczolowego o nieznanym punkcie wyjścia: Gröschel 2016. Nie odnaleziono</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Opis przypadku wskazuje, że terapia u danej pacjentki była skuteczna. W opisie przypadku odnotowano, że leczenie było dobrze</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT/AOTM
		dowodów naukowych dotyczących potencjalnego komparatora, tj. niwolumabu. Wytyczne dotyczące NDRP (PTOK 2019, ESMO 2019, NCCN 7.2019) u pacjentów z ekspresją PDL-1 zalecają stosowanie inhibitora receptora PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) lub PD-L1 (atezolizumab).	tolerowane bez ciężkich zdarzeń niepożądanych. Mimo braku dowodów naukowych wyższej jakości, warto mieć na uwadze, że aktualnie są prowadzone rekrutacje do badań klinicznych, gdzie zastosowany miałby zostać pembrolizumab w nowotworach o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym.
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 333/2019 z dnia 21 października 2019 r.</p> <p>Opinia nr 90/2019 z dnia 25 października 2019 r. AOTMiT</p>	Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9) w ramach RDTL	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniach: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina; chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Bardzo ograniczone liczebnie badania nierandomizowane (obserwacyjne), sugerują możliwą skuteczność pembrolizumabu we wnioskowanej populacji. Na podstawie przeglądu wytycznych uznano, że brak jest aktywnego komparatora dla wnioskowanego pembrolizumabu.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Zgodnie z wynikami badania Keynote-013 obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 41% pacjentów, w tym dwóch osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 11,3 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. Czas trwania odpowiedzi wyniósł od 2,3 miesiąca do 22,5 miesiąca, w tym u pacjentów z odpowiedzią całkowitą 2,3 oraz 20,5 miesiąca. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi pembrolizumab jest wymieniany jako jedyna z możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych w przypadku opornego/ nawrotowego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B, która nie jest w aktualnie w Polsce finansowana ze środków publicznych.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 334/2019 z dnia 21 października 2019 r.</p> <p>Opinia nr 91/2019 z dnia 23 października 2019 r. AOTMiT</p>	Glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9) w ramach RDTL	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Biorąc pod uwagę dane dotyczące wnioskowanego przypadku z potwierdzonym dużym obciążeniem mutacyjnym oraz stabilizację stanu w trakcie stosowania tej terapii w ramach finansowania ze środków własnych należy uznać, że korzyści wynikające z prowadzonego leczenia wydają się oczywiste.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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.</p> <p>Uzasadnienie opinii: 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 jed-</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
			nak 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.

Tab. 15 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia raka szyjki macicy preparatami innymi niż pembrolizumab (Keytruda®).

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Bewacyzumab (Avastin®)			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2020 z dnia 9 października 2020 r.</p> <p>Rekomendacja nr 73/2020 z dnia 9 października 2020 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Zaawansowany rak szyjki macicy (ICD-10: C53)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Avastin (bevacizumabum), w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Zdaniem Rady, instrument dzielenia ryzyka powinien być zdecydowanie pogłębiony.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Zdaniem Rady, proponowany obecnie instrument dzielenia ryzyka jest niezadawalający. Za zasadnością finansowania leku w omawianym wskazaniu przemawiają natomiast korzyści kliniczne odnotowane w badaniu GOG-240, w tym zwłaszcza zysk w zakresie przeżyć całkowitych, czasów do progresji i odsetka odpowiedzi przy porównaniu bewacyzumab + chemioterapia vs. chemioterapia. Jednocześnie, stosowanie bewacyzumabu wiązało się z istotną klinicznie toksycznością typową dla leków antyangiogennych (przetoki, nadciśnienie, powikłania zakrzepowo-zatorowe).</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)” na proponowanych warunkach.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie bewacyzumabu może wydłużać przeżycie całkowite o 3,5 miesiąca przy skojarzeniu ze schematem cisplatyna+paklitaksel w porównaniu do samej chemioterapii. W zakresie wydłużenia przeżycia bez progresji choroby, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w przypadku dodania bewacyzumabu do schematu cisplatyna+paklitaksel. W zakresie porównania ze schematem topotekan+paklitaksel nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (w zakresie analizy przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby). Ponadto wskazuje się na niekorzystny profil bezpieczeństwa terapii w porównaniu do samej chemioterapii. Wzięto także pod uwagę, że utrudnione jest wnioskowanie na temat efektywności długookresowego stosowania bewacyzumabu ze względu na brak wiarygodnych danych. Co ważne, dużą niepewnością obarczone jest także utrzymywanie się korzystnego wpływu dodania BEV do schematu chemioterapii na przeżycie</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT/AOTM
			całkowite i przeżycie wolne od progresji u pacjentów w okresie obserwacji dłuższym niż 2 lata.
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 397/2019 z dnia 9 grudnia 2019 r.</p> <p>Opinia nr 108/2019 z dnia 13 grudnia 2019 r. AOTMiT</p>	<p>Rozsiany gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53) w ramach RDTL</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Avastin (bewacyzumb), we wskazaniu: rozsiany gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Wyniki metaanalizy sieciowej (Rosen 2017) sugerują, że schematy zawierające bewacyzumab (Ci+Pa+B oraz Pa+T+B) wydłużają przeżycie całkowite chorych, w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu. W przedłużonej analizie przeżycia (Tewari 2017) schematy oparte na bewacyzumabie wykazywały znaczną poprawę OS w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii. Wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie rekomendują zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem (dopuszcza się skojarzenie bewacyzumabu także z karboplatiną i topotekenenem) w przypadku rozsianego oraz nawracającego raka szyjki macicy. Są to zalecenia silne, oparte na dowodach wysokiej jakości; są też pośrednim dowodem na przewagę korzyści zdrowotnych w stosunku do ryzyka.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiany gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że schematy zawierające bewacyzumab tj. cisplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (Ci+Pa+B) oraz paklitaksel + topotekan + bewacyzumab (Pa+T+B) istotnie statystycznie wydłużają przeżycie całkowite chorych w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu. Według rankingu terapii schemat Ci+Pa+B uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznym (68%) w porównaniu do pozostałych schematów. Zgodnie z wynikami badania GOG-0240 (Tewari 2017) w przedłużonej analizie przeżycia, schematy oparte na bewacyzumabie nadal wykazywały istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 380/2019 z dnia 25 listopada 2019 r.</p> <p>Opinia nr 105/2019 z dnia 27 listopada 2019 r. AOTMiT</p>	<p>Rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8) w ramach RDTL</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumb), we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Wyniki metaanalizy sieciowej (Rosen 2017) sugerują, że schematy zawierające bewacyzumab (Ci+Pa+B oraz Pa+T+B) wydłużają przeżycie całkowite chorych, w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu. W przedłużonej analizie przeżycia (Tewari 2017) schematy oparte na bewacyzumabie nadal wykazywały znaczną poprawę OS w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii. Wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie rekomendują</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD10: C53.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii: W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: publikacja Rosen 2017. Dodatkowo do analizy włączono ostateczne wyniki badania rejestracyjnego GOG-0240 (Tewari 2017), opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów przeglądu Rosen 2017. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że schematy za-</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT/AOTM
		<p>zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitaksellem (dopuszcza się skojarzenie bewacyzumabu także z karbolatyną i topotekenenem) w przypadku zaawansowanego (stadium IV) oraz nawracającego raka szyjki macicy. Są to zalecenia silne, oparte na dowodach wysokiej jakości.</p>	<p>wierające bewacyzumab tj. cisplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (Ci+Pa+B) oraz paklitaksel + topotekan + bewacyzumab (Pa+T+B) istotnie statystycznie wydłużają przeżycie całkowite chorych w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu. Według rankingu terapii schemat Ci+Pa+B uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznym (68%) w porównaniu do pozostałych schematów.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 298/2019 z dnia 16 września 2019 r.</p> <p>Opinia nr 78/2019 z dnia 20 września 2019 r. AOTMiT</p>	<p>Rozsiany płatynoporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53) w ramach RDTL</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiany płatynoporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie TPB wyniosła 9,7 mies. vs 9,4 mies. Ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie badanej było o 79% mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej. Mediana PFS w grupie badanej wyniosła 7,8 mies., natomiast w grupie kontrolnej - 4,0 mies. Odsetek odpowiedzi na leczenie oceniono jedynie w grupie badanej (TPB).</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiany płatynoporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Zgodnie z wynikami badania odnotowano istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie TPB vs w grupie non-TPB. Mediana PFS w grupie badanej wyniosła 7,8 mies., natomiast w grupie kontrolnej - 4,0 mies. Odsetek odpowiedzi na leczenie oceniono jedynie w grupie TPB. Trzy pacjentki (23%) uzyskały odpowiedź całkowitą. Brak jest opcji aktywnego leczenia we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2016 z dnia 4 lipca 2016 r.</p> <p>Rekomendacja nr 37/2016 z dnia 8 lipca 2016 Prezesa AOTMiT</p>	<p>Zaawansowany rak szyjki macicy (ICD-10: C53)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bevacizumabum), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Wyniki wskazują na statystycznie znamiennej różnicę schematu terapeutycznego w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEV) w porównaniu z komparatorami, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest czas przeżycia całkowitego (OS). Mediana czasu OS w ramieniu pacjentek leczonych terapią skojarzoną z BEV jest o 3,5 mies. większa w porównaniu z ramieniem chorych otrzymujących komparator (16,8 mies. vs 13,3 mies.). Ryzyko zgonu w grupie BEV jest znamiennie statystycznie mniejsze niż w grupie nie otrzymującej</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin, Bevacizumabum, w ramach programu lekowego „leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie bewacyzumabu może wydłużać przeżycie całkowite o 3,2 miesiąca przy skojarzeniu ze schematem cisplatyna+paklitaksel w porównaniu do samej chemioterapii. Należy mieć jednak na uwadze, że nie osiągnięto różnicy w jakości życia dla ww. porównania. Ponadto wnioskowana technologia charakteryzuje się gorszym profilem bezpieczeństwa i wysoką toksycznością. Dodatkowo dla porównania terapii skojarzonej z BEV i chemioterapii opartej o schemat topotekan+paklitaksel nie osiągnięto istotnych staty-</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT/AOTM
		<p>ocenianej technologii. W części dostępnych rekomendacji włączenie BEV do schematu chemioterapii traktowane jest jako rekomendacja 1 kategorii lub przynajmniej wskazuje się, że wnioskowana technologia może mieć zastosowanie w odniesieniu do populacji spełniającej kryteria włączenia do badania GOG 240.</p>	<p>stycznie różnic (w zakresie analizy przeżycia całkowitego). Należy także wskazać, że utrudnione jest wnioskowanie na temat efektywności długookresowego stosowania bewacyzumabu ze względu na brak wiarygodnych badań wykraczających poza okres 30 miesięcy. Co ważne, dużą niepewnością obarczone jest także utrzymywanie się korzystnego wpływu dodania BEV do schematu chemioterapii na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji u pacjentów w okresie obserwacji dłuższym niż 2 lata.</p>

Spis rycin

Ryc. 1 Schemat anatomiczny żeńskich narządów płciowych wraz z miejscem rozwoju raka szyjki macicy (Cleveland Clinic).....	10
Ryc. 2 Schemat rozwoju raka szyjki macicy, od momentu zakażenia wirusem HPV do stwierdzenia inwazyjnej postaci raka (PZH).	12
Ryc. 3 Struktura zgonów na nowotwory u kobiet w Polsce w 2020 roku (KRN publikacje).	16
Ryc. 4 Liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy w Polsce w latach 2000 - 2020 (KRN publikacje).....	17
Ryc. 5 Liczba zgonów na najczęściej występujące nowotwory wśród kobiet na świecie w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	17
Ryc. 6 Chorobowość 5-letnia na nowotwory wśród kobiet w Polsce w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).....	18
Ryc. 7 Struktura zachorowań na nowotwory u kobiet w Polsce w 2020 roku (KRN publikacje).....	19
Ryc. 8 Liczba zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce w latach 2000 - 2020 (KRN publikacje).....	20

Spis tabel

Tab. 1 Klasyfikacja zaawansowania raka szyjki macicy - klasyfikacja <i>Federation of Gynecology and Obstetrics</i> (Bhatla 2019).	13
Tab. 2 Chorobowość 5-letnia na raka szyjki macicy na świecie w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).....	19
Tab. 3 Zapadalność na raka szyjki macicy na świecie w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	20
Tab. 4. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka szyjki macicy.	23
Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu rak szyjki macicy.	31
Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	32
Tab. 7 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią.	34
Tab. 8 Szczegółowe informacje dotyczące finansowania pembrolizumabu w Polsce (Obwieszczenie MZ).	38
Tab. 9. Wnioskowany sposób finansowania.	38
Tab. 10. Wnioskowane wskazanie.....	39
Tab. 11. Rekomendacje zagranicznych Agencji HTA dla pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy.	42
Tab. 12 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	50
Tab. 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.....	51
Tab. 14 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania pembrolizumabu (Keytruda®).....	53
Tab. 15 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia raka szyjki macicy preparatami innymi niż pembrolizumab (Keytruda®).	68

- of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 1;22(15):3113-9.
- Moreira 2020** Moreira ASL, Cunha TM, Esteves S. Cervical cancer recurrence - can we predict the type of recurrence? *Diagn Interv Radiol.* 2020 Sep;26(5):403-410.
- MSKCiPZ 2008** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, WORLD Health Organization. https://cez.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf [dostęp: 10.05.2023]
- MZ** Ministerstwo Zdrowia. Program profilaktyki raka szyjki macicy (cytologia). <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-profilaktyki-raka-szyjki-macicy-cytologia> [dostęp: 22.05.2023]
- NCCN 2023** National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer. Version 1.2023. April 28, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf [dostęp: 10.05.2023]
- NCPE 2023** National Centre for Pharmacoeconomics. Pembrolizumab (Keytruda®) for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer. <https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-for-persistent-recurrent-or-metastatic-cervical-cancer-hta-id-22041/> [dostęp: 16.03.2023]
- NICE 2023** National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab in combination with platinum-based chemotherapy for treating persistent, recurrent or metastatic cervical cancer. Technology appraisal guidance [TA885]. Published: 03 May 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta885/resources/pembrolizumab-plus-chemotherapy-with-or-without-bevacizumab-for-persistent-recurrent-or-metastatic-cervical-cancer-pdf-82613735297989> [dostęp: 16.03.2023]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 08.01.2024]
- Onkonet** Dla lekarzy. Rak szyjki macicy - opracowanie dla lekarzy. Aktualizacja w 2021 roku. https://www.onkonet.pl/dl_nnr_rakszykimacicy.php [dostęp: 11.05.2023]
- Opinia 10/2020** Opinia nr 10/2020 z dnia 30 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-ania_mz/2020/003/REK/Rdtl_10_2020_Keytruda.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 105/2019** Opinia nr 105/2019 z dnia 27 listopada 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-ania_mz/2019/266/REK/Rdtl_105_2019_Avastin.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 108/2019** Opinia nr 108/2019 z dnia 13 grudnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiały gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-ania_mz/2019/273/REK/Rdtl_108_2019_Avastin_czarna.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 123/2020** Opinia nr 123/2020 z dnia 28 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji á 25 mg/ml, fiolka á 4 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33)

- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/204/REK/RDTL_123_2020_Keytruda_zaczernienia_BIP.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Opinia 124/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 124/2020 z dnia 25 maja 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnonokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/093/ORP/U_21_157_200525_o_124_Keytruda_pembrolizumab_RDTL.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 136/2020** Opinia nr 136/2020 z dnia 19 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/244/REK/136_2020_Keytruda.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Opinia 14/2021** Opinia Rady Przejrzystości nr 14/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina), we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD-10: C49). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/330/ORP/U_3_18_18012021_o_14_Keytruda_pembrolizumab_RDTL_zacz_REOPTR.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Opinia 140/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 140/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/115/ORP/U_24_176_200615_o_140_Keytruda_pembrolizumab_RDTL.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 150/2020** Opinia nr 150/2020 z dnia 10 listopada 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak odbyticy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/258/REK/RDTL_150_2020_Keytruda_zaczernienia_BIP.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Opinia 154/2020** Opinia nr 154/2020 z dnia 20 listopada 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/271/REK/2020%2011%2020%20BP%20Opinia%20RDTL%20nr%20154_2020%20Keytruda_C83%20egz%20do%20wysylki_RTM_czarna.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Opinia 157/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 157/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/131/ORP/u_26_196_200629_o_157_keytruda_pembrolizumab.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 159/2020** Opinia nr 159/2020 z dnia 27 listopada 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) -

- stan po chemioterapii pochodnymi platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/276/REK/2020%2011%2027%20Opinia%20RDTL%20nr%20159%202020%20Keytruda.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Opinia 21/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 21/2020 z dnia 27 stycznia roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/003/ORP/U_4_32_200127_o_21_KEYTRUDA_pembrolizumab_RDTL_zacz.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 251/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 251/2020 z dnia 28 września 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/204/ORP/U_39_323_28092020_o_251_Keytruda_pembrolizumab_RDTL.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Opinia 279/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 279/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/244/ORP/U_43_358_19102020_o_279_Keytruda_pembrolizumab_RDTL_zacz_REOPT.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Opinia 298/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 298/2019 z dnia 16 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rozsiały platynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/185/ORP/U_37_382_190916_o_298_AVASTIN_bewacyzumb_RDTL.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 299/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 299/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/258/ORP/U_46_383_09112020_o_299_Keytruda_pembrolizumab_RDTL_zacz.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Opinia 312/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 312/2020 z dnia 16 listopada roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/271/ORP/U_47_398_16112020_o_312_Keytruda_pembrolizumab_RDTL_zacz.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Opinia 318/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/276/ORP/U_48_405_23112020_o_318_Keytruda_pembrolizumab_RDTL_zacz.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Opinia 333/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 333/2019 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 wskazaniach: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina; chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9).

- https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/230/ORP/u_42_430_191021_o_333_keytruda_pembrolizumab_chloniak_rdtl_zacz.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 334/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 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). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/229/ORP/u_42_431_191021_o_334_keytruda_pembrolizumab_glejak_rdtl_zacz.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 360/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 360/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/256/ORP/U_44_465_191104_o_360_Keytruda_pembrolizumab_RDTL.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 380/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 380/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/266/ORP/U_47_489_191125_o_380_Avastin_bewacyzumab_RDTL.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 397/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 397/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rozsziany gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/273/ORP/U_49_511_191209_o_397_AVASTIN_bewacyzumab_RDTL.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 56/2020** Opinia nr 56/2020 z dnia 25 maja 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/093/REK/rdtl_56_2020_keytruda_mkp_zaczerniona.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 64/2020** Opinia nr 64/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/115/REK/rdtl_64_2020_Keytruda_C85.7.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 7/2020** Opinia nr 7/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak urotelialiny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/311/REK/Rdtl_7_%202020_Keytruda_czarna.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 77/2020** Opinia nr 77/2020 z dnia 3 lipca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/131/REK/RDTL_77_2020_Keytruda_zaczerniona.pdf [dostęp: 17.03.2023]

- Opinia 78/2019** Opinia nr 78/2019 z dnia 20 września 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiały płatynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2019/185/REK/Rdtl_78_2019_Avastin.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 8/2021** Opinia nr 8/2021 z dnia 18 stycznia 2021 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina) we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2020/330/REK/2021_01_18_Opinia_RDTL_nr_8_2021_Keytruda_BIP_REO-PTR.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Opinia 9/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2019/311/ORP/U_3_13_200120_o_9_Keytruda_pembrolizumab_RDTL.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 90/2019** Opinia nr 90/2019 z dnia 25 października 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2019/230/REK/rdtl_90_2019_keytruda_chloniak_mkp_zaczerniona.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 91/2019** 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. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2019/229/REK/Rdtl_91_2019_Keytruda.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Opinia 95/2019** Opinia nr 95/2019 z dnia 5 listopada 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2019/256/REK/Rdtl_95_2019_Keytruda.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Piątek 2019** Piątek Sz, Bidziński M, Panek G i wsp. Rak szyjki macicy – ocena zaawansowania choroby według kryteriów FIGO 2018. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2019;4(4):149-154.
- PTG 2011-2015** Nowak-Markowitz E, Basta A, Kotarski J i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy.
- PTOK 2013** Mądry R, Kornafel J. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory kobiecego układu płciowego. 2013 rok.
- PZH** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Państwowy Instytut Badawczy. Europejski Tydzień Profilaktyki Raka Szyjki Macicy 2023. Opublikowano w dniu: 17 stycznia 2023. <https://szczepienia.pzh.gov.pl/europejski-tydzien-profilaktyki-raka-szyjki-macicy-2023/> [dostęp: 11.05.20223]
- PZHa** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Państwowy Instytut Badawczy. Dla lekarzy. Szczepienia HPV. O wirusie HPV i chorobach jakie wywołuje. <https://szczepienia.pzh.gov.pl/dla-lekarzy/szczepienia-hpv/o-wirusie-hpv-i-chorobach/> [dostęp: 11.05.20223]

- Rekomendacja 10/2023** Rekomendacja nr 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/111/REK/2023-01-16_BP_RP_nr_Keytruda_Publikacja_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Rekomendacja 11/2023** Rekomendacja nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu: leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójjujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/113/REK/2023%2001%2016%20BP%20Rekomendacja%20nr%2011_2023_Keytruda_publicacja_7047%20REOPTR.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Rekomendacja 20/2023** Rekomendacja nr 20/2023 z dnia 21 lutego 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/120/REK/2023-02-21_BP_RP_nr_20_2023_Keytruda_publicacja_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Rekomendacja 37/2016** Rekomendacja nr 37/2016 z dnia 8 lipca 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. po 16 ml; Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. po 14 ml w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/110/REK/RP_Avastin_37_2016_KW.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Rekomendacja 38/2022** Rekomendacja nr 38/2022 z dnia 29 kwietnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przelyku (ICD-10: C15)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/016/REK/2022_04_29_BP_Rekomendacja_nr_38_2022_Keytruda_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Rekomendacja 60/2019** Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/REK/RP_60_2019_%20Keytruda_KW.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Rekomendacja 64/2022** Rekomendacja nr 64/2022 z dnia 4 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/036/REK/2022_07_04_BP_Rekomendacja_nr_64_2022_Keytruda_publicacja_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Rekomendacja 66/2019** Rekomendacja nr 66/2019 z dnia 7 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/REK/rp_66_2019_keytruda_mkp.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Rekomendacja 69/2020** Rekomendacja nr 69/2020 z dnia 30 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/159/REK/69_2020_Keytruda.pdf [dostęp: 17.03.2023]

Rekomendacja 7/2020	Rekomendacja nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/REK/RP_7_2020_Keytruda.pdf [dostęp: 17.03.2023]
Rekomendacja 73/2019	Rekomendacja nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/REK/RP_73_2019_Keytruda.pdf [dostęp: 17.03.2023]
Rekomendacja 73/2020	Rekomendacja nr 73/2020 z dnia 9 października 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/147/REK/2020_10_09_BP_Rekomendacja_73_2020%20Avasti.pdf [dostęp: 17.03.2023]
Rekomendacja 77/2021	Rekomendacja nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/062/REK/REKOMENDACJA2.pdf [dostęp: 16.03.2023]
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Schieda 2014	Schieda N, Malone SC, Dandan OA, Ramchandani P, Siegelman ES. Multi-modality organ-based approach to expected imaging findings, complications and recurrent tumor in the genitourinary tract after radiotherapy. <i>Insights Imaging</i> . 2014;5:25-40.
SEER	The Surveillance, Epidemiology, and End Results. Cancer Stat Facts: Cervical Cancer. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html [dostęp: 12.06.2023]
SEER 2020	SEER. Cancer Stat Facts: Cervical Cancer 2020. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html [dostęp: 22.05.2023]
SGO 2022	O’Cearbhaill RE, Clark L, Eskander RN et al. Immunotherapy toxicities: An SGO clinical practice statement. <i>Gynecol Oncol</i> . 2022 Jul;166(1):25-35.
SITC 2023	Disis ML, Adams SF, Bajpai J et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer. <i>J Immunother Cancer</i> . 2023 Jun;11(6):e006624.
Stanowisko RP 10/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/111/SRP/U_3_12_16012023_s_10_Keytruda_pembrolizumabum_mTNBC_w_ref_zacz.pdf [dostęp: 16.03.2023]
Stanowisko RP 11/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/113/SRP/U_3_13_16012023_s_11_Keytruda_pembrolizumabum_eTNBC_w_ref_zacz.pdf [dostęp: 16.03.2023]
Stanowisko RP 20/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2023 z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie

- uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/120/SRP/U_8_37_20022023_s_20_Keytruda_pembrolizumab_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Stanowisko RP 36/2022** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2022 z dnia 25 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przelyku (ICD-10: C15)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/016/SRP/U_16_101_25042022_s_36_Keytruda_pembrolizumab_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Stanowisko RP 54/2016** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2016 z dnia 4 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Avastin (bevacizumabum) kod EAN: 5909990010486, w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/110/SRP/U_22_233_20160704_stanowisko_54_Avastin_100mg_w_ref.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Stanowisko RP 62/2019** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/SRP/U_29_284_190729_s_62_Keytruda_pembrolizumab_w_ref_zacz.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Stanowisko RP 62/2022** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2022 z dnia 4 lipca 2022 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/036/SRP/U_26_174_04072022_s_62_Keytruda_pembrolizumab_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Stanowisko RP 66/2019** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/SRP/U_31_296_190805_s_66_KEYTRUDA_pembrolizumabum_w_ref_zacz.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Stanowisko RP 69/2020** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2020 z dnia 28 września 2020 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/159/SRP/U_39_316_28092020_s_69_Keytruda_pembrolizumab_w_ref_zacz.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Stanowisko RP 7/2020** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/SRP/U_4_27_200127_s_7_KEYTRUDA_pembrolizumab_w_ref_zacz.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Stanowisko RP 73/2020** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2020 z dnia 9 października 2020 roku w sprawie oceny leku Avastin (bevacizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/147/SRP/U_41_336_09102020_s_73_Avastin_bevacizumabum.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Stanowisko RP 76/2019** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/SRP/U_34_346_190826_s_76_KEYTRUDA_pembrolizumab_w_ref_zacz.pdf [dostęp: 17.03.2023]
- Stanowisko RP 77/2021** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie

- plaskonablonkowego raka narządów głowy i szyi”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/062/SRP/U_26_155_21062021_s_77_Keytruda_pembrolizumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [dostęp: 16.03.2023]
- Tewari 2017** Tewari KS, Sill MW, Penson RT et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1654-1663.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Zwrotnik raka** Zwrotnikraka.pl. Portal onkologiczny. Diagnoza systemu leczenia raka szyjki macicy w Polsce - raport PTGO. <https://www.zwrotnikraka.pl/raport-ptgo-diagnoza-systemu-leczenia-raka-szyjki-macicy-w-polsce/> [dostęp: 22.05.2023]