



# **Keytruda<sup>®</sup> w 1. linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy**

Odpowiedź na pismo  
nr OT.423.1.44.2023.KP.3

Warszawa, 2024

## Autorzy



## Dane kontaktowe

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

## Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>3</b>
<b>Uwaga 1.</b> .....	<b>4</b>
<b>Uwaga 2.</b> .....	<b>5</b>
<b>Uwaga 3.</b> .....	<b>6</b>
<b>Uwaga 4.</b> .....	<b>7</b>
<b>Uwaga 5.</b> .....	<b>8</b>
<b>Uwaga 6.</b> .....	<b>9</b>
<b>Prośba 1.</b> .....	<b>11</b>
<b>Prośba 2.</b> .....	<b>12</b>
<b>Prośba 3.</b> .....	<b>13</b>
<b>Prośba 4.</b> .....	<b>14</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>15</b>

## Uwaga 1.

„W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji: a) Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W analizach nie uwzględniono wytycznych klinicznych:

- 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. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2023;11:e006624. doi:10.1136/jitc-2022-006624;
- R.E. O’Cearbhaill, L. Clarkb, R.N. Eskanderc, Immunotherapy toxicities: An SGO clinical practice statement, *Gynecologic Oncology* 166 (2022) 25-35. [https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.05.003.](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.05.003)”

### Odpowiedź:

Analiza Problemu Decyzyjnego została zaktualizowana (Rozdział 2.1.6, Tabela 4) o wymienione powyżej wytyczne praktyki klinicznej.

## Uwaga 2.

„Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia); W szczególności w ramach AKL wnioskodawcy nie uwzględniono następującej publikacji:

- Shang-Hsuan Peng, Ching-Hung Lin, I-Chun Chen, Disparity in survival benefits of pembrolizumab between Asian and non-Asian patients with advanced cancers: A systematic review and meta-regression analysis, *Cancer Medicine*. 2023;12:20035-20051.”

### Odpowiedź:

W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego nie zakwalifikowano publikacji Peng 2023. Publikacja ta miała na celu sprawdzenie czy skuteczność pembrolizumabu u pacjentów populacji azjatyckiej i spoza Azji różni się istotnie w przypadku różnych typów zaawansowanych nowotworów z przerzutami. Badanie pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy (KEYNOTE-826) zostało zakwalifikowane do przeglądu systematycznego Peng 2023, jednak nie zostało włączone do analizy wyników tj. metaanalizy z racji braku wyników w zakresie przeżycia ogólnego i przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacjach azjatyckiej i nieazjatyckiej, stanowiących cel badania wtórnego. Zatem w przeglądzie systematycznym Peng 2023 nie uwzględniono wyników dla leczenia pembrolizumabem w raku szyjki macicy (badanie KEYNOTE-826 stanowiło jedyne badanie obejmujące chorych na raka szyjki macicy). W związku z powyższym, zgodnie z kryteriami włączenia, publikacja Peng 2023 nie została zakwalifikowana do analizy klinicznej.

## Uwaga 3.

„Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia); W szczególności w ramach AKL wnioskodawcy nie poddano analizie następujących publikacji:

- Bradley Monk, Krishnansu Tewari, Coraline Dubot Patient-Reported Outcomes from the Phase 3 Randomized, Double-Blind, KEYNOTE-826 Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy for the First- Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (023) *Gynecologic Oncology* 166/S1 (2022) S3-S291
- Christine S. Walsh, Charles A. Leath III, Jyoti Mayadev, Cervical cancer - times... they are a changing: A report from the Society of Gynecologic Oncology journal club, *Gynecologic Oncology Reports* 40 (2022) 100949.”

### Odpowiedź:

Do analizy klinicznej nie włączono publikacji Monk 2022, którą stanowi abstrakt konferencyjny do badania KEYNOTE-826, ponieważ dane z abstraktu konferencyjnego dotyczą oceny jakości życia pacjentów związanej ze zdrowiem, dla której wyniki przedstawione zostały w publikacji pełnotekstowej Monk 2023a, włączonej do analizy klinicznej. Kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego dopuszczają włączenie wyników prezentowych w postaci abstraktów konferencyjnych, jednak wówczas gdy dostarczają dodatkowych informacji o skuteczności i/lub bezpieczeństwie leczenia. Z racji tego, że dane z abstraktu konferencyjnego Monk 2022 pokrywają się z treścią publikacji pełnotekstowej Monk 2023a, włączonej do analizy klinicznej i nie zawierają dodatkowych informacji o skuteczności i/lub bezpieczeństwie leczenia, abstrakt konferencyjny nie został uwzględniony w analizie klinicznej (jego treść zawiera się w publikacji pełnotekstowej, włączonej do przeglądu).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy klinicznej nie włączono publikacji Walsh 2022, ponieważ publikacja ta nie spełniała kryteriów włączenia do analizy tj. stanowiła artykuł przeglądowy (kryteria wyłączenia obejmowały między innymi prace przeglądowe i poglądowe).

## **Uwaga 4.**

„Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii (§ 5. ust.2 pkt 1 lit. a Rozporządzenia); W szczególności, w AE wnioskodawcy uwzględniono błędny koszt świadczenia nr 5.08.08.0000118 „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej - 2 i kolejne lata terapii olaparybem lub niraparybem”, który powinien wynosić 2 748,40 PLN.”

### **Odpowiedź:**

Rzeczywiście w dokumencie opisano błędnie wartość kosztu świadczenia nr 5.08.08.0000118, jednak w modelu ekonomicznym znalazła się prawidłowa wartość. Dokument z analizą został poprawiony.

## Uwaga 5.

„Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5. ust.2 pkt 1 lit. b Rozporządzenia); W szczególności, w ramach oszacowań wyników zdrowotnych ocenianych technologii medycznych uwzględniono dane z badania KEYNOTE-826 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,2 miesiący (z publikacji Colombo 2021), natomiast dostępne już były dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,1 miesiący (z publikacji Monk 2023b w AKL wnioskodawcy).”

### **Odpowiedź:**

Dokonano aktualizacji analizy ekonomicznej w oparciu o dostępne parametry kliniczne odnoszące się do wyników z badania KEYNOTE-826 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,1 miesiący. Zaktualizowaną analizę ekonomiczną dołączono do niniejszego pisma.



## Uwaga 6.

„Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia); W szczególności, w ramach oszacowań populacji docelowej przyjęto [REDACTED]

[REDACTED] Natomiast zgodnie z treścią przedmiotowego PL, testy na ekspresję PD-L1 będą przeprowadzane u wszystkich pacjentów kwalifikowanych do programu. W związku z powyższym ograniczenie liczebności populacji docelowej na podstawie dostępności do powyższego badania jest nieprawidłowe.”

### Odpowiedź:

Przyjęty w analizie wpływu na budżet odsetek pacjentek testowanych pod kątem ekspresji PD-L1 [REDACTED] nie odnosi się do założeń programu lekowego, w ramach którego u wszystkich pacjentek poddanych kwalifikacji do programu będą przeprowadzane testy na ekspresję PD-L1. Analiza wpływu na budżet ma m.in. na celu oszacowanie liczby pacjentek, które będą realnie poddawane kwalifikacji do programu. Dopiero program lekowy zakłada, że u wszystkich kwalifikowanych pacjentów będą przeprowadzane testy pod kątem PD-L1, a jednym z kryteriów kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem jest CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej  $\geq 1$ .

W celu oszacowania liczby pacjentek z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej  $\geq 1$  należało zatem w pierwszej kolejności oszacować odsetek pacjentek testowanych w kierunku ekspresji PD-L1 w Polsce, bowiem badania molekularne nie stanowią jak dotąd badań wykonywanych u wszystkich, czy nawet większości pacjentów z nowotworami, szczególnie w raku szyjki macicy. [REDACTED]

W pierwszym opracowaniu dotyczącym stanu diagnostyki genetycznej w onkologii w Polsce „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów” opublikowanym w 2023 roku wskazano na znaczną dysproporcję między zbyt małymi nakładami na diagnostykę molekularną a nakładami na terapię w onkologii. Zwraca się uwagę na niewykorzystywanie potencjału diagnostyki genetycznej i co za tym idzie, na niewykorzystywanie możliwości terapii celowanej u chorych na nowotwór. Podstawą raportu są dane uzyskane z NFZ dotyczące finansowania badań genetycznych w nowotworach wykonanych w latach 2017-2022. Dostępność diagnostyki genetycznej w przypadku przykładowo raka jajnika (w raporcie nie opisano przypadku raka szyjki macicy) w zestawieniu z liczbą zachorowań, w porównaniu z innymi typami nowotworów, osiągnęła stosunkowo wysoki poziom w ostatnich latach, jednak nie przekraczając 50% przypadków zachorowań. Według ostatnich danych za 2022 rok liczba chorych z rakiem jajnika wyniosła 3740, przy czym 1756 (47,0%) pacjentek miała dostęp do badań molekularnych. Z raportu wynika, że badania genetyczne w Polsce



## Prośba 1.

„Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.”

### **Odpowiedź:**

Do niniejszego pisma załączono zaktualizowane pod względem aktualnego Obwieszczenia MZ oraz aktualnych komunikatów DGL analizy: APD, AK, BIA, AE i AR.

## Prośba 2.

„Dodatkowo informuję, że aktualny próg użyteczności/efektywności kosztowej wynosi 190 380 zł, marża hurtowa 6%, a zmianie uległ również sposób szacowania marży detalicznej. Uprzejmie proszę o aktualizację analiz. W szczególności proszę o wykorzystanie aktualnej listy refundacyjnej, tak aby wyniki analiz odzwierciedlały aktualne ceny i warunki refundacji.”

### Odpowiedź:

Do niniejszego pisma załączono zaktualizowane pod względem: aktualnego progu użyteczności/efektywności kosztowej, marży hurtowej, zmiany sposobu szacowania marży detalicznej oraz aktualnej listy refundacyjnej analizy: APD, AK, BIA, AE i AR.

## Prośba 3.

„Dodatkowo proszę również o przekazanie surowych danych z badania KEYNOTE-826 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,1 miesiąca, dzięki czemu będzie możliwa weryfikacja założeń przy ocenie z uwzględnieniem najnowszych danych.”

### Odpowiedź:

W celu odnalezienia dodatkowych materiałów z finalnej analizy danych z badania KEYNOTE-826 przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego. W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego analizy klinicznej zidentyfikowano i włączono publikację pełnotekstową obejmującą wyniki finalnej analizy z badania KEYNOTE-826 tj. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,1 miesięcy: Monk 2023c. Ponadto do analizy klinicznej włączono dane z [REDACTED]

[REDACTED] Uzupetnioną analizę kliniczną dołączono do niniejszego pisma.

## **Prośba 4.**

„Proszę o zaimplementowanie ww. uwagi do dedykowanych analiz oraz modeli, tak aby zaktualizowane wersje były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.”

### **Odpowiedź:**

Do niniejszego pisma załączono uzupełnione analizy: APD, AK, BIA, AE i AR.

## Bibliografia

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Monk 2022** Monk B, Tewari K, Cubot C et al. Patient-Reported Outcomes from the Phase 3 Randomized, Double-Blind, KEYNOTE-826 Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (023). Abstracts / Gynecologic Oncology 166 /S1 (2022) S3-S291.
- Monk 2023a** Monk BJ, Tewari KS, Dubot C et al. Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023 Apr;24(4):392-402.
- Monk 2023c** Monk BJ, Colombo N, Tewari KS et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. J Clin Oncol. 2023;41(36):5505-5511. doi: 10.1200/JCO.23.00914. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37910822.
- Peng 2023** Peng SH, Lin CH, Chen IC et al. Disparity in survival benefits of pembrolizumab between Asian and non-Asian patients with advanced cancers: A systematic review and meta-regression analysis. Cancer Medicine 2023;12;19:20035-51.
- Raport 2023** Rutkowski P, Kubiakowski T, Tysarowski A et al. Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów. Raport, Warszawa, 2023.
- Walsh 2022** Walsh CS, Leath CA, Mayadey J et al. Cervical cancer - times... they are a changing: A report from the Society of Gynecologic Oncology journal club, Gynecologic Oncology Reports 40 (2022) 100949.