



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Keytruda (pembrolizumabum)**
w ramach nowego programu lekowego:
**„Leczenie chorych na raka szyjki macicy
(ICD-10: C53)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.44.2023

Data ukończenia: 24.01.2024

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CARBO	karboplatyna
CC	Rak szyjki macicy (ang. cervical cancer)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPS	Combined positive score
CR	Odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DDP	Cis-diamminedichloroplatinum
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICI	Inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (ang. immune checkpoint inhibitors)
ICO	Catalan Institute of Oncology

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	Progresja choroby (ang. progression of disease)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1
PEMBR	pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free disease)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PostPS	zgon po progresji
PPS	Przeżycie po progresji (ang. post-progression survival)
PR	Odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PrePS/PFS	zgon przed progresją
PSM	Partitioned Survival Model
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PXL	paklitaksel
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	Stabilizacja choroby (ang. stabilization of disease)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SGO	Society of Gynecologic Oncology
SITC	Society for Immunotherapy of Cancer
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	Opieka standardowa (ang. Standard of Care)
STM	State Transition Model
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
ToT	Czas na leczeniu (ang. time on treatment)
TTP	Czas do progresji (ang. time to progression)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
1. Preferowany schemat:	19
• U pacjentek z potwierdzoną ekspresją PD-L1:	19
2. Inne zalecane schematy:	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28

4.2.1.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	35
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	35
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36
4.3.	Komentarz Agencji	40
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	41
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	52
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	53
5.4.	Komentarz Agencji	53
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	55
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	60
6.4.	Komentarz Agencji	60
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	62
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	63
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
11.	Kluczowe informacje i wnioski	66
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	69
13.	Źródła.....	70
14.	Załączniki.....	72

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.11.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1231.2023.24.MKO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml,
GTIN: 05901549325126
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.11.2023, znak PLR.4500.1231.2023.24.MKO (data wpływu do AOTMiT 18.11.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, GTIN: 05901549325126

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.12.2023, znak OT.423.1.44.202.3.KP Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.01.2024 pismem znak OT.423.1.44.2023.9.KP z dnia 11.01.2024r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [REDACTED], Warszawa 2023
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [REDACTED], Warszawa 2023
- Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [REDACTED], Warszawa 2023
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [REDACTED], Warszawa 2023
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [REDACTED] Warszawa 2023
- Odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych - Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [REDACTED], Warszawa 2024

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, GTIN: 05901549325126
Kod ATC	L01FF02 : Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1).
Substancja czynna	Pembrolizumabum
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 na podstawie ChPL	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. (...)
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Rak szyjki macicy, 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
Dawkowanie	<u>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.</u> Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego Keytruda. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego Keytruda w celu opanowania działań niepożądanych zgodnie z opisem w Tabeli 1 (tab. 1 z ChPL, str. 6-8). Należy zakończyć stosowanie produktu leczniczego Keytruda w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 4. lub w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 3., chyba że w Tabeli 1 stwierdzono inaczej (tab. 1 z ChPL, str. 6-8). W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej stopnia 4., tylko u pacjentów z cHL należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Keytruda do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1. Szczególne grupy pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Osoby w podeszłym wieku: Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkty 4.4 i 5.1 z ChPL). ▪ Zaburzenia czynności nerek: Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 oraz 5.2 z ChPL). ▪ Zaburzenia czynności wątroby: Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 oraz 5.2 z ChPL).

Źródło: ChPL Keytruda

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1024/002 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Keytruda jest wskazany do stosowania w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ czerniaka, ▪ niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP), ▪ klasycznych chłoniaków Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma), ▪ raka urotelialnego, ▪ raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma), ▪ raka nerkowokomórkowego (ang. RCC, renal cell carcinoma), ▪ nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient), ▪ raka przełyku, ▪ potrójnie ujemnego raka piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer), ▪ raka endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma), ▪ raka szyjki macicy, ▪ gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Keytruda

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Keytruda nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

W Agencji wcześniej oceniono lek Keytruda w następujących wskazaniach:

1. W ramach AWA (w ramach PL):

- „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”,
- „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”,
- „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10: C34)”,
- „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”,
- „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”,
- „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”,
- „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu: miejscowo nawrotowego trójjemnego 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 otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami,
- „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 trójjemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu,
- "Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C 64)" .

2. W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:

- glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9) ,
- nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9),
- rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9),
- wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41),
- rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9),
- rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia,
- pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7),
- gruczołowy 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,
- rak trzustki (ICD-10: C25.9),
- rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby,
- oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83),
- rak miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) – stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny,
- mięsak wątroby (ICD10: C49),
- rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 1143.0 pembrolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	LECZENIE CHORYCH NA RAKA SZYJKI MACICY (ICD-10: C53)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) rozpoznanie histologiczne raka szyjki macicy gruczołowego lub gruczołowo-płaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego;

	<ol style="list-style-type: none"> 2) przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy u pacjentek niepoddanych wcześniej chemioterapii ogólnoustrojowej (za wyjątkiem zastosowania 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) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 8) nieobecność objawowych przerzutów do OUN; 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 10) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL; 11) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 12) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki, które były leczone pembrolizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na pembrolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, w sytuacji wątpliwej, a gdy stan pacjentki jest stabilny klinicznie, możliwe jest kontynuowanie leczenia, aż do potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tyg.; 3) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; 4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.
Schemat dawkowania leków w programie	<p>Zalecana dawka pembrolizumabu to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni.</p> <p>Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + cisplatyna w dawce 50 mg/m² pc., albo ▪ paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + cisplatyna w dawce 50 mg/m² pc.+ bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc., albo ▪ paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + karboplatyna 5 mg/ml/min., albo ▪ paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + karboplatyna 5 mg/ml/min + bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc. <p>Pozostałe szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie określonego typu raka szyjki macicy; 2) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg CPS (combined positive score); 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 8) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (w przypadku leczenia skojarzonego z bewacyzumabem); 9) oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny lub czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (w przypadku leczenia skojarzonego z bewacyzumabem); 10) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 11) badanie ogólne moczu; 12) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 13) elektrokardiogram (EKG); 14) pomiar ciśnienia tętniczego;

	<p>15) badanie obrazowe (tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub inne badanie w zależności od sytuacji klinicznej);</p> <p>16) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p><u>Monitorowanie bezpieczeństwa:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 6) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (w przypadku leczenia skojarzonego z bewczyzumabem); 7) badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (w przypadku leczenia skojarzonego z bewczyzumabem); 8) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 9) badanie ogólne moczu; 10) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. <p>Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu terapii.</p> <p><u>Monitorowanie skuteczności:</u></p> <p>W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub inne w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Badania należy wykonywać co 12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). <p><u>Monitorowanie programu:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz utworzenie nowego programu lekowego.

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania dla terapii PEMBR + SoC, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Zdaniem analityków Agencji zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy to spełnienia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C53 - nowotwór złośliwy szyjki macicy

C53.0 Endocervix – (...) komórek błony śluzowej, wewnętrznej strony

C53.1 Exocervix - (...) komórek błony śluzowej, zewnętrznej strony

C53.8 Zmiana przekraczająca granicę szyjki macicy

C53.9 Szyjka macicy, lokalizacja nieokreślona

Rak szyjki macicy (ang. cervical cancer) jest czwartym najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet na świecie (wg ICO 2023) oraz szóstym wśród kobiet w Polsce (trzecim najczęściej występującym wśród kobiet w wieku 15-44 lat), (wg ICO 2023pl). Dotyczy dolnej, wąskiej części macicy, a do jego rozwoju dochodzi w sytuacji, gdy zdrowe komórki macicy zmieniają się i rozwijają w sposób niekontrolowany. Nowotwór rozwija się na powierzchni komórek macicy, a z biegiem czasu może wnikać głębiej w macicę i sąsiadujące tkanki.

Rak szyjki macicy rozwija się powoli i może nie dawać żadnych objawów, natomiast dzięki badaniom cytologicznym możliwa jest diagnoza we wczesnym stadium choroby. W większości przypadków przyczyną nowotworu jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Klasyfikacja:

Wyróżnia się następujące rodzaje nabłonkowych nowotworów szyjki macicy:

- nowotwór płaskonabłonkowy (squamous cell carcinoma) – stanowi 80–90% przypadków raka szyjki macicy,
- gruczolakorak (adenocarcinoma) – 5–20% przypadków,
- nowotwór neuroendokryny (neuroendocrine tumor) – ok 2% przypadków,
- inne nowotwory nabłonkowe – np. rak gruczolowo-płaskonabłonkowy (adenosquamous carcinoma),
- nowotwór niezróżnicowany (undifferentiated carcinoma).

Według międzynarodowej klasyfikacji chorób, nowotwór złośliwy szyjki macicy oznaczany jest kodem ICD10-C53, zaś nowotwór macicy in situ kodem D06. Poniżej przedstawiono istniejące klasyfikacje zmian przedrakowych i nowotworowych szyjki macicy. Nomenklatura obejmuje wszystkie obowiązujące obecnie systemy oceny wymazów z szyjki macicy (w tym PAPA, Bethesda, WHO, CIN):

Klasyfikacja wg Papanicolau (grupa I, II, III, IV, V)

- grupa I - stan prawidłowy,
- grupa II - zmiany o charakterze zapalnym,
- grupa III:
 - IIIa - zmiany zapalne o nieokreślanym podłożu (leczenie farmakologiczne),
 - IIIb - zmiany dysplastyczne (dysplazja, CIN);
 - cytologiczna grupa III obejmuje stany od CIN 1 do CIN 3,
- grupa IV - prawdopodobnie rak przedinwazyjny,
- grupa V - prawdopodobnie rak inwazyjny.

AIS i CIS

- AIS (łac. adenocarcinoma in situ) nieinwazyjny rak gruczolowy szyjki macicy. Komórki nowotworowe nawarstwiają się w obrębie krypt gruczolowych lecz nie przekraczają błony podstawnej, na której spoczywa nabłonek. Nie ma więc naciekania (inwazji) podścieliska (tkanka łączna zawierająca naczynia limfatyczne i krwionośne).
- CIS (łac. carcinoma in situ) stan, w którym zakażenie wirusem HPV wysokiego ryzyka powoduje nasilone zmiany atypowe w komórkach nabłonka płaskiego tarczy szyjki macicy. Komórki zaczynają zajmować całą grubość nabłonka jednak nie naciekają błony podstawnej. Wymagana jest interwencja chirurgiczna.
- ASC–US (ang. atypical squamous cells of undetermined significance) atypowe komórki nabłonka płaskiego szyjki macicy o nieokreślonym znaczeniu - wynik badania cytologicznego w systemie Bethesda, świadczący o znalezieniu w rozmazie nietypowych komórek nabłonka płaskiego, których cechy są tak słabo wyrażone, że nie można ich zakwalifikować do grupy dysplazji. Wymaga ponownej oceny rozmazu cytologicznego pobieranego za około 3-6 miesięcy.

- AGUS (ang. atypical Glandular Cells of Undetermined Significance) nieprawidłowe komórki gruczołowe trudne do jednoznacznej interpretacji.
- ASC-H (ang. atypical squamous cells – cannot exclude HSIL) atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w który nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia (HSIL).

CIN, LSIL, HSIL

- CIN 1 (ang. cervical intraepithelial neoplasia) śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy małego stopnia (dysplazja małego stopnia). Stan, w którym w obrębie nabłonka płaskiego szyjki macicy, pod wpływem zakażenie wirusem HPV dochodzi do masowego namnażania wirusa, któremu towarzyszą charakterystyczne zmiany w budowie komórek nabłonkowych ograniczone na ogół do dolnej 1/3 grubości nabłonka. Nieprawidłowości komórkowe nie są jednak zbyt nasilone i w 60% przypadków zmiany ustępują samorzutnie bez interwencji medycznej.
- CIN 2 dysplazja średniego stopnia. Stan, w którym nasilenie atypowych cech komórek nabłonka płaskiego szyjki macicy powodowanych zakażeniem wirusem HPV wysokiego ryzyka jest znaczące, zaś grubość pokładu tak zmienionych komórek dochodzi do 2/3 nabłonka. Namnażanie wirusa HPV jest mniej intensywne niż w stadium CIN 1 jednak zaburzenia czynności komórek w nabłonku (szczególnie utrata różnicowania i niekontrolowane podziały) są większe. Istnieje nadal dość duża szansa spontanicznego ustąpienia zmian. Wymagana interwencja chirurgiczna.
- CIN 3 dysplazja dużego stopnia. Stan przedrakowy szyjki macicy występujący w nabłonku płaskim i powodowany bardzo głębokimi zaburzeniami różnicowania komórek zakażonych wirusem HPV wysokiego ryzyka. Silnie wyrażone cechy atypowe komórek występują w ponad 2/3 grubości nabłonka. CIN 3 wymaga pilnej interwencji chirurgicznej.
- LSIL (ang. low grade squamous intraepithelial lesion) stan, w którym obserwujemy zmiany dysplastyczne niskiego stopnia odpowiadających dysplazji niskiego stopnia CIN 1.
- HSIL (ang. high grade squamous intraepithelial lesion) stan, w którym obserwujemy zmiany dysplastyczne wysokiego stopnia odpowiadających dysplazji średniego - CIN 2 lub wysokiego - CIN 3 stopnia.

Tabela 5. Klasyfikacja zmian nowotworowych wg FIGO z 2009 r.

Stopień	Charakterystyka
I	Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy
IA	Rak mikroinwazyjny, rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo na podstawie materiału obejmującego całą zmianę nowotworową
IA1	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 3 mm od błony podstawnej, średnica zmiany $\leq 7,0$ mm
IA2	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 5 mm od błony podstawnej, średnica zmiany $\leq 7,0$ mm
IB	Wszystkie przypadki zmian większych niż określone w stopniu IA2, widocznych klinicznie lub nie
IB1	Klinicznie widoczna zmiana $\leq 4,0$ cm
IB2	Klinicznie widoczna zmiana $> 4,0$ cm
II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy bez dochodzenia do ścian miednicy, ale nacieka pochwę jedynie w górnych 2/3 długości
IIA	Naciek przechodzi na sklepienie i/lub pochwę, ale nie przekracza 2/3 górnej części i nie nacieka przymacicza
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm
IIA2	Klinicznie widoczna zmiana > 4 cm
IIB	Nacieki przymacicze niedochodzące do kości miednicy (bez nacieku pochwy lub z naciekiem)
III	Rak dochodzi do ścian miednicy (w badaniu przez odbytnicę nie stwierdza się wolnej przestrzeni między naciekiem a kością miednicy), naciek pochwy obejmuje dolną 1/3 długości, wszystkie przypadki wodonercza lub nieczynnej nerki (bez względu na rozległość procesu nowotworowego, stwierdzonego w badaniu zestawionym) zalicza się również do stopnia III zaawansowania raka
IIIA	Rak nacieka 1/3 dolną pochwy, w przymaciczach nie stwierdza się nacieków do kości
IIIB	Nacieki w przymaciczach do kości, obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
IV	Przejęcie raka poza obszar miednicy mniejszej lub zajęcie śluzówki pęcherza moczowego bądź odbytnicy
IVA	Naciekanie sąsiednich narządów
IVB	Przerzuty odległe

Źródło: Raport Nr: OT.4331.22.2020

Epidemiologia

Rak szyjki macicy jest czwartym najczęściej występującym rodzajem raka wśród kobiet na świecie z 604 127 nowych przypadków i 341 831 zgonów odnotowanych w 2020 roku. Na świecie śmiertelność raka szyjki macicy jest znacząco niższa niż zapadalność ze stosunkiem śmiertelności do zapadalności wynoszącym 57% (GLOBOCAN 2020). Większość przypadków to gruczolakorak poprzedzony rakiem płaskonabłonkowym.

W Europie rocznie diagnozuje się około 58 169 nowych przypadków raka szyjki macicy (oszacowania dla 2020 roku). Rocznie na raka szyjki macicy umiera około 25 989 mieszkanki Europy (dane na 2020 r.). Rak szyjki macicy znajduje się na dziewiątym miejscu wśród najczęściej występujących nowotworów u kobiet w Europie, z wykluczeniem raka skóry niebędącego czerniakiem, oraz jest trzecią najczęstszą przyczyną raka u kobiet w wieku 15-44 lat (ICO 2023).

W Polsce rocznie diagnozuje się około 3 862 nowych przypadków raka szyjki macicy. Około 2 137 kobiet rocznie umiera w Polsce na raka szyjki macicy (ICO 2023pl).

Tabela 6. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka szyjki macicy na podstawie danych ICO 2023, ICO 2023pl i GLOBOCAN 2020.

Wskaźnik	Polska	Europa Wschodnia	Świat
Roczna liczba nowych zachorowań	3 862	32 348	604 127
Całkowita liczba zachorowań na 100 tys. mieszkańców	19,8	20,8	-
Wskaźnik zachorowań standaryzowany względem wieku na 100 tys. mieszkańców	12,3	14,5	13,3
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 0-74 lat*	1,30	1,42	1,39
Roczna liczba zgonów	2 137	15 854	341 831
Wskaźnik liczby zgonów na 100 tys. mieszkańców	11,0	10,2	-
Wskaźnik zgonów standaryzowany względem wieku na 100 tys. mieszkańców	5,86	6,06	7,2
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 75 lat*	0,65	0,65	0,82

*prawdopodobieństwo lub ryzyko zachorowania/zgonu w wieku poniżej 75 r.ż. W przypadku raka parametr ten jest wyrażony jako wartość procentowa nowonarodzonych dzieci, u których należałoby oczekiwać, że rozwinie się dany rodzaj nowotworu przed 75 r.ż., w sytuacji gdyby zaobserwowano u nich wystąpienie raka w okresie pozbawionym przyczyn konkurencyjnych.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W roku 2021 i 2022 funkcjonował program lekowy B.116 „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy”, w ramach którego refundowano bewacyzumab. W 2021r. liczba pacjentów w programie wyniosła 78, a w 2022r. – 131. 01.05.2022r. program lekowy przestał obowiązywać. Refundacja bewacyzumabu w ramach leczenia raka szyjki macicy została przeniesiona do katalogu chemioterapii.

Dane opisane w tabeli przedstawiają liczebność populacji leczonej w ramach programu lekowego i chemioterapii. Źródłem danych jest NFZ.

Tabela 7. Liczebność populacji aktywni leczonej w ramach programu lekowego i chemioterapii

Rok sprawozdawczy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023*	SUMA
Pacjenci C53	24983	25046	24038	23369	22700	22517	20105	20089	20007	15258	79584
Pacjenci w programach	5	9	7	10	7	6	13	95	140	10	217
Pacjenci w programie leczenia raka szyjki macicy								78	131		149
Pacjenci w chemioterapii	2439	2349	2401	2348	2277	2276	2082	2193	2308	1482	16395
Bewacyzumab		1	1	4	2	1		82	315	257	458

*Dane do 06.2023r.

Otrzymano jedną opinię od eksperta klinicznego, będącego Konsultantem Wojewódzkim, dotyczącą epidemiologii przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.

Zdaniem eksperta obecnie w Polsce liczba osób chorych wynosi ok. 4000, a w ciągu roku odnotowuje się ok. 1200 nowych zachorowań. Po objęciu refundacją nowej technologii, byłaby ona stosowana u ok. 50% osób. Odsetek pacjentów z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy wynosi ok. 25%, a odsetek pacjentów z przerzutowym rakiem szyjki macicy – ok. 25%.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- National Health and Medical Research Council (NHMRC)
- Prescrire International
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Trip DataBase
- UpToDate
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Cancer Institute (NCI)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- International Union Against Cancer (UICC)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO)

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.12.2023r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, to jest do wytycznych opublikowanych po 04.2022r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W poniższym rozdziale przedstawiono informacje z wytycznych, w których uwzględniono ocenianą technologię medyczną. Informacje ze starszych wytycznych znajdują się w APD wnioskodawcy.

W ramach uzupełnienia analiz, w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił informacje z 2 wytycznych klinicznych odnalezionych na etapie przeglądu weryfikacyjnego Agencji: SITC 2023, SGO 2022.

Zidentyfikowano i opisano 7 wytycznych klinicznych, w których uwzględniono zastosowanie pembrolizumabu w leczeniu CC (SITC 2023, NCCN 2023, NICE 2023, ESGO/ESTRO/ESP 2023, NCI 2023, ASCO 2022, SGO 2022).

Oceniana technologia medyczna jest wskazana jako leczenie pierwszego wyboru populacji docelowej (NCCN 2023, NICE 2023, SITC 2023, ESGO/ESTRO/ESP 2023, ASCO 2022), natomiast w wytycznej NCI 2023 oceniana technologia została wymieniona jako jedna z metod leczenia.

Dodatkowo w dokumentach wskazano, iż stosuje się również: związki platyny i schematy chemioterapii na nich oparte, ifosfamid, paklitaksel, irynotekan, bewacyzumab, gemcytabina, topotekan, winorelbina. Mogą być stosowane różne kombinacje tych substancji.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2023 (USA)	<p><u>Wytyczna dotyczy zalecanych schematów leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w różnych stadiach choroby.</u></p> <p>Pierwsza linia leczenia pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy:</p> <p>1. Preferowany schemat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentek z potwierdzoną ekspresją PD-L1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab + cisplatyna/paklitaksel ± bewacyzumab (kategoria 1) – dotyczy pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS≥1) potwierdzoną zwalidowaną metodą ○ Pembrolizumab + karboplatyna/paklitaksel ± bewacyzumab (kategoria 1) – dotyczy pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS≥1) potwierdzoną zwalidowaną metodą • Cisplatyna/paklitaksel/bewacyzumab (kategoria 1) • Karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab <p>2. Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karboplatyna/paklitaksel (kategoria 1 dla pacjentek, które otrzymały wcześniejszą terapię cisplatyną) • Topotekan/paklitaksel/bewacyzumab (kategoria 1) • Topotekan/paklitaksel • Cisplatyna/topotekan • Cisplatyna • Karboplatyna <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</i></p> <p>kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości; zgoda wśród członków NCCN; kategoria 3 – rekomendacja na podstawie jakiegokolwiek dowodu; duża niezgoda wśród członków NCCN</p>
ESGO/ESTRO/ESP 2023 (Europa)	<p><u>Wytyczna dotyczy zalecanych schematów leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w różnych stadiach choroby – aktualizacja wytycznych na rok 2023.</u></p> <p><u>Leczenie pacjentek z przerzutami lub odległymi nawrotami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentek nieleczonych wcześniej chemioterapią, w dobrej kondycji medycznej, zalecana jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny ± bewacyzumab. Preferowanymi schematami są karboplatyna/paklitaksel i cisplatyna/paklitaksel [I, A]. • Pacjentki powinny przejść pełną ocenę kliniczno-diagnostyczną w celu ustalenia stopnia zaawansowania choroby oraz doboru najbardziej odpowiedniej metody leczenia, w tym najlepszego leczenia wspomagającego [V, A]. • Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest zalecane po dokładnej ocenie i omówieniu z pacjentką ryzyka wystąpienia istotnych działań toksycznych ze strony układu pokarmowego i moczowo-płciowego [I, A]. • Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny ± bewacyzumab jest zalecane u pacjentek, u których guz wykazuje ekspresję PD-L1 z CPS ≥1 [I, A]. • Pacjentkom, u których nastąpiła progresja po pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, powinno zostać zaproponowane leczenie anty PD-1 - cemiplimabem - niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 pod warunkiem, że nie otrzymały one wcześniej immunoterapii [I, A]. • U pacjentek z odległymi przerzutami w momencie rozpoznania, u których wystąpiła odpowiedź na chemioterapię systemową, można rozważyć dodatkową radykalną radioterapię miednicy (z włączeniem IGBT (brachyterapia obrazowa) w wybranych przypadkach). U pacjentek z resztkową chorobą oligometastatyczną po leczeniu systemowym można również rozważyć dodatkowe leczenie regionalne (chirurgia, ablacja termiczna, radioterapia) w miejscach objętych chorobą [IV, C]. • Włączanie do badań klinicznych pacjentek z nawracającą/przerzutową chorobą jest silnie rekomendowane [V, A]. <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</i></p> <p>I – dowody naukowe pochodzące z co najmniej jednego dużego badania randomizowanego z kontrolą, dobrą jakością metodologiczną lub metaanalizy badań randomizowanych bez wykazanej heterogeniczności</p> <p>II – dowody naukowe pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych badań randomizowanych z podejrzeniem niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy badań randomizowanych, w której wykazano heterogeniczność</p> <p>III – dowody naukowe pochodzące z prospektywnych badań kohortowych</p> <p>IV – dowody naukowe pochodzące z retrospektywnych badań kohortowych lub z badań kliniczno-kontrolnych</p> <p>V – dowody naukowe pochodzące z badań bez kontroli, opisów przypadków lub opinii ekspertów</p> <p>A – silna rekomendacja, na podstawie wykazanej skuteczności i dodatkowej korzyści klinicznej</p> <p>B – umiarkowana-pozytywna rekomendacja, na podstawie silnych lub umiarkowanych jakościowo dowodów z niewielką dodatkową korzyścią kliniczną</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>C – warunkowa rekomendacja, na podstawie niewystarczających dowodów dotyczących przewagi skuteczności lub korzyści nad ryzykiem stosowania interwencji</p> <p>D – umiarkowana-negatywna rekomendacja na podstawie średniej jakości dowodów naukowych wykazujących brak skuteczności lub wykazania negatywnych skutków stosowania</p> <p>E – negatywna rekomendacja na podstawie silnych dowodów wykazujących brak skuteczności lub wykazujących negatywne skutki stosowania.</p>
NCI 2023 (USA)	<p><u>Wytyczna dotyczy zalecanych schematów leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w różnych stadiach choroby. Zawiera informacje dot. charakterystyki poszczególnych stadiów nowotworu.</u></p> <p><u>W dokumencie wskazano, że w stadium IVB raka szyjki macicy wyróżnia się następujące opcje leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Paliatywna radioterapia • Paliatywna chemioterapia i inna terapia systemowa • Udział w badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nowych leków przeciwnowotworowych <p><u>W leczeniu stadium IVB raka szyjki macicy stosowane są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatyna • Ifosfamid • Paklitaksel • Ifosfamid/cisplatyna • Irinotekan • Paklitaksel/cisplatyna • Cisplatyna/gemcytabina • Cisplatyna/topotekan <p><u>W dokumencie wskazano, że w przypadku nawrotowego raka szyjki macicy wyróżnia się następujące opcje leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunoterapia (pembrolizumab) • Radioterapia i chemioterapia • Paliatywna chemioterapia i inna terapia systemowa • Wytrzewienie narządów miednicy • Udział w badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nowych leków przeciwnowotworowych <p><u>W leczeniu nawrotowego raka szyjki macicy stosowane są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Cisplatyna</u> • <u>Ifosfamid</u> • <u>Paklitaksel</u> • <u>Irinotekan</u> • <u>Bewacyzumab</u> • <u>Ifosfamid/cisplatyna</u> • <u>Paklitaksel/cisplatyna</u> • <u>Cisplatyna/gemcytabina</u> • <u>Cisplatyna/topotekan</u> • <u>Cisplatyna/winorelbina</u> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> Nie podano</p>
SITC 2023 (USA)	<p><u>Wytyczna dotyczy stosowania immunoterapii w leczeniu nowotworów ginekologicznych.</u></p> <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 (poziom 3).</p> <p>U pacjentek z przerzutowym rakiem szyjki macicy, wykazującym ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1, należy rozważyć zastosowanie pembrolizumabu z chemioterapią (\pm bewacyzumab).</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><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> Nie podano</p>
ASCO 2022 (USA)	<p><u>Wytyczna dotyczy leczenia pacjentek z inwazyjnym rakiem szyjki macicy.</u></p> <p>Dla pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy zalecana jest jako terapia pierwszego wyboru: pembrolizumab z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (\pm zindywidualizowana radioterapia i/lub opieka paliatywna). (Rekomendacja oparta na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
SGO 2022 (USA)	<p>Wytyczna dotyczy zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu terapii ICI.</p> <p><u>Wśród występujących irAEs, związanych z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych wymienia się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Skórne działania niepożądane (u 10-50% pacjentów stosujących terapię ICI) – inhibitory PD-L1 mają najniższy wskaźnik toksyczności dermatologicznej wśród pacjentów leczonych inhibitorami punktów kontrolnych i dotyczą mniej niż 10% pacjentów. Mediana wystąpienia skórnych działań niepożądanych wynosi 3 tygodnie, a najczęstszym objawem skórnym jest wysypka, często związana ze światłem. • Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego, w tym biegunka, zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, nudności o niskim stopniu nasilenia. Częstość występowania biegunki waha się od 20% w przypadku monoterapii ICI do 44% w przypadku leczenia skojarzonego. Zapalenie jelita grubego/biegunka występują średnio po 9 tygodniach od rozpoczęcia terapii, ale mogą się pojawić po pierwszej infuzji. • Działania niepożądane dotyczące układu endokrynnego, najczęściej związane z zaburzeniami czynności tarczycy (niedoczynność i zapalenie tarczycy) oraz niedoczynnością/zapaleniem przysadki mózgowej (centralna niedoczynność tarczycy, centralna niedoczynność kory nadnerczy i hipogonadyzm hipogonadotropowy). Pojawiają się ok. 6 tygodnia terapii i utrzymują się >30 tygodni. • Działania niepożądane dotyczące układu oddechowego – zapalenie płuc jest najczęstszym działaniem niepożądany ze strony układu oddechowego u pacjentów leczonych ICI. Występuje u ok. 5% pacjentów, ale odpowiada za 35% przypadków śmiertelnych związanych ze zdarzeniami niepożadanymi o podłożu immunologicznym z inhibicją PD-1/PD-L1. • Działania niepożądane dotyczące układu mięśniowo-szkieletowego i reumatologicznego – u 1-43% pacjentów występuje ból stawów, a u 2-20% ból mięśni. • Działania niepożądane ze strony nerek występują u 2-5% pacjentów, ale coraz więcej dowodów wskazuje na uszkodzenie nerek niskiego stopnia występujące u 29% pacjentów. • Działania niepożądane dotyczące układu nerwowego, z których miastenia, zapalenie opon mózgowych oraz poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego występują częściej u pacjentów leczonych anty-PD-1/anty-PD-L1. • Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego, takie jak autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP), zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS), niedokrwistość aplastyczna, limfopenia, małopłytkowość immunologiczna (ITP) i nabyta hemofilia, mogą wystąpić podczas leczenia ICI, ale są bardzo rzadkie. • Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego, w tym zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, zwłóknienie, zaburzenia rytmu i niewydolność serca. • Działania niepożądane dotyczące narządu wzroku są rzadkie w przypadku terapii ICI (<1%). Odnotowano kilka przypadków zapalenia błony naczyniowej oka, obwodowego wrzodziejącego zapalenia rogówki, zapalenia nadtwardówki i zapalenia powiek, z medianą czasu występowania objawów wynoszącą 2 miesiące. <p><u>Postępowanie z pojawiającymi się zdarzeniami niepożadanymi zależy od stopnia nasilenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stopień 1 (łagodne, bezobjawowe lub tylko łagodne objawy, interwencja niewskazana): kontynuacja terapii z uwzględnieniem procesu ścisłego monitorowania (wyjątki obejmują pewne neurologiczne, hematologiczne i kardiologiczne irAEs, które mogą uzasadniać trwałe 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): trwałe odstawienie leczenia, intensywne leczenie.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dz. Onkologii Klinicznej
U jakiego odsetka pacjentów z populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy występuje ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 1	u ok. 80%
Odsetek pacjentów leczonych aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi	PXL + DDP + Beva: ok. 30% PXL + Topotecan + Beva: ok. 30% PXL + CARBO: ok. 20% DPD/Topotecan: ok. 20% - ekspert wskazał jako technologię najtańszą
Odsetek pacjentów leczonych danymi technologiami w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	PXL + DDP + Beva: ok. 10% PXL + Topotecan + Beva: ok. 10% PXL + CARBO: ok. 20% DPD/Topotecan: ok. 20%
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Nie do końca zadowalająca efektywność, część chorych nie może otrzymywać bardziej efektywnych programów z bewacyzumabem z uwagi na ryzyko krwawienia związane z naciekaniem miednicy małej, co daje efekt przewlekłego podkrwawiania
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Wprowadzanie jeszcze bardziej skutecznych leków, w tym wypadku dodanie pembrolizumabu do stosowanych aktualnie programów w celu poprawy PFS i OS, zwłaszcza, że nie stwierdzono istotnych różnic w efektywności tego programu z dodaniem bewacyzumabu czy bez. Istotne jest obligatoryjne badanie w/w wskazaniu ekspresji PD-L1 co jest warunkiem kwalifikacji do Programu Lekowego
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Jasno określone kryteria włączenia do programu lekowego i wyłączenia z programu uniemożliwiają nadużycia
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Chore z nad ekspresją PD-L1, chore młodsze <65 r życia, z chorobą miejscową bez przerzutów - na podstawie analizy subgrup Badania KEYNOTE -826
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Chore bez nad ekspresji PD-L1

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 112), w ramach katalogu chemioterapii, we wskazaniu nowotwór złośliwy szyjki macicy (ICD-10: C53), z poziomem odpłatności bezpłatnie, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, paklitaksel, topotecan, winkrystyna, winorelbina oraz bewacyzumab.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>paklitaksel z cisplatiną ± bewacyzumab lub paklitaksel z karboplatiną, ± bewacyzumab</p>	<p>„Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka szyjki macicy rekomendują stosowanie kombinacji chemioterapii opartej na związkach platyny ± bewacyzumab w I linii leczenia pacjentek z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (NCCN 2022, ESMO 2017). 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 cisplatiną/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).</p> <p>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 cisplatiną i paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, cisplatiną skojarzona z paklitakselem i bewacyzumabem oraz karboplatyna skojarzona z paklitakselem i bewacyzumabem.</p> <p>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 + cisplatiną. 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 cisplatiną/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%), cisplatiną + paklitaksel (15,3%) i topotekan + paklitaksel (7,1%). Inne popularne schematy obejmowały karboplatinę + paklitaksel (11,9%) i cisplatinę + 5-FU (8,3%) (CancerMPact).”</p> <p>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 cisplatiną lub karboplatiną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.”</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Wskazuje się na inne substancje czynne, również stosowane w ocenianym wskazaniu, jednak zgodnie z [redacted] odpowiedzi ekspertów zapytanych przez Agencję, odsetek udziałów stosowania tych substancji w praktyce klinicznej jest pomijalny.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Interwencja	Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią tj. paklitaksellem i cisplatyną lub z paklitaksellem i karboplatiną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, stosowane zgodnie z ChPL.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Komparatory	SoC (rozumiane jako stosowanie chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub karboplatiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu).	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane dowolnego typu, • działania niepożądane dowolnego typu. 	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, • badania kliniczne bez randomizacji, • badania kliniczne jednoramienne, • badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów), • przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • prace przeglądowe i poglądowe, • opisy przypadków, • opisy serii przypadków, • przeglądy niesystematyczne, • raporty badań klinicznych, • listy do redakcji. 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające dodatkowych informacji o skuteczności i/lub bezpieczeństwie leczenia. • publikacje w języku angielskim i polskim. 	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 27.06.2023 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących raka szyjki macicy i ocenianej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 07.12.2023 r.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie pierwotne z randomizacją – KEYNOTE-826, w którym oceniano skuteczność stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z terapią standardową, w porównaniu do terapii standardowej.

Wnioskodawca do opisu analizy klinicznej włączył 4 publikacji, w których zawarto wyniki z badania KEYNOTE-826:

- Colombo 2021 – główna publikacja z badania, w której przedstawiono wyniki dla mediany czasu trwania obserwacji wynoszącej 17,2 miesiąca;
- Monk 2023a – wyniki dotyczące jakości życia;
- Monk 2023b – abstrakt konferencyjny z wynikami finalnej analizy, w którym przedstawiono wyniki dla mediany czasu trwania obserwacji wynoszącej 39,1 miesiąca.
- Publikacja Monk 2023c – publikacja z wynikami finalnej analizy.

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy uwzględniono również 2 przeglądy systematyczne: Schmidt 2022, Maiorano 2022.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>KEYNOTE-826 (Colombo 2021, Monk 2023a, Monk 2023b, Monk 2023c,)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> MSD</p>	<p>Badanie kliniczne III fazy: Randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (151 ośrodków w 19 krajach) Typ hipotezy: <i>Superiority</i> Okres obserwacji: 17,2 miesiąca (Colombo 2021), 39,1 miesiąca (Monk 2023b)</p> <p><u>Grupa interwencyjna:</u> Pembrolizumab (200 mg) co 3 tyg. przez maks. 35 cykli + Paklitaksel (175 mg/m² pc.) z cisplatyną (50 mg/m² pc.) lub karboplatyną (AUC 5 mg/ml/min) + Opcjonalnie bewacyzumab (15 mg/kg mc.)</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Placebo + Paklitaksel (175 mg/m² pc.) z cisplatyną (50 mg/m² pc.) lub karboplatyną (AUC 5 mg/ml/min) + Opcjonalnie bewacyzumab (15 mg/kg mc.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety ≥ 18 lat; • Stwierdzony przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak płaskonabłonkowy, rak gruczołowo-płaskonabłonkowy lub gruczolakorak szyjki macicy, który nie był wcześniej leczony chemioterapią systemową i nie kwalifikuje się do operacji i/lub radioterapii. Dopuszcza się pacjentów, którzy otrzymywali środek promieniuczulający na co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją, pod warunkiem ustąpienia toksyczności związanej z leczeniem. Zdarzenia niepożądane związane z poprzednim leczeniem nie powinny przekraczać stopnia I. Pacjenci z neuropatią i/lub łysieniem II stopnia również byli włączani do badania; • Kobiety niebędące w ciąży lub niekarmiące piersią, spełniające jeden z następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kobieta nie jest w wieku rozrodczym, ○ Jeżeli kobieta jest w wieku rozrodczym, musi się zgodzić na stosowanie efektywnej antykoncepcji w trakcie leczenia przez co najmniej 120 dni od ostatniej dawki pembrolizumabu/placebo i 210 dni od ostatniej dawki chemioterapii/bewacyzumabu; • Stwierdzona choroba jest możliwa do oceny za pomocą RECIST 1.1; • Dostarczenie archiwalnej próbki tkanki guza lub nowo uzyskanej biopsji rdzeniowej, lub biopsji wycinkowej zmiany nowotworowej, która nie była wcześniej napromieniowywana. Próbkę bada się w celu ustalenia statusu PD-L1; • Stan sprawności 0-1 wg skali ECOG, stwierdzony w ciągu 14 dni przed randomizacją; • Adekwatna wydolność narządowa; • Odpowiednie parametry krwi, wskaźniki czynności wątroby i nerek oraz wskaźniki koagulogramu wskazywane przez odpowiednie parametry laboratoryjne* (w ciągu 14 dni przed randomizacją): <ul style="list-style-type: none"> ○ bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1500/mm³; ○ liczba płytek krwi większa lub równa 1 x 10⁵/mm³; ○ stężenie hemoglobiny większe lub równe 9 g/dL lub ≥5,6 mmol/L; ○ stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5xGGN lub stężenie bilirubiny bezpośredniej nieprzekraczające GGN u pacjentek ze stężeniem całkowitej bilirubiny przekraczającym 1,5xGGN; ○ aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5xGGN lub nieprzekraczająca 5xGGN u pacjentek z przerzutami do wątroby; ○ stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5xGGN lub klirens kreatyniny równy lub powyżej 60 ml/min u pacjentek ze stężeniem kreatyniny powyżej 1,5xGGN; ○ międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) lub czas protrombinowy (PT) nieprzekraczające 1,5xGGN z wyjątkiem chorych otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe, o ile PT lub aPTT są w zakresie wartości prawidłowych; ○ czas częściowej trombotoplastyny po aktywacji (aPTT) lub czas częściowej trombotoplastyny (PTT) nieprzekraczające 1,5xGGN z wyjątkiem chorych otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe, o ile PT lub aPTT są w zakresie wartości prawidłowych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentek z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie (CR/PR), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, według oceny badacza; • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, według oceny badacza; • odsetek pacjentek bez progresji choroby (PFS) po 12 miesiącach, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, według oceny badacza; • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, na podstawie niezależnej analizy przeprowadzonej w warunkach

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w wieku rozrodczym, które uzyskały pozytywny wynik testu ciąży w ciągu 72 godzin przed randomizacją; • Stwierdzone aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Pacjenci ze stwierdzonymi przerzutami do mózgu mogą uczestniczyć w badaniu, pod warunkiem wcześniejszego ich leczenia (z wyjątkiem chemioterapii), a stabilność została potwierdzona badaniem radiograficznym; • Stwierdzona inna złośliwość będąca w progresji, lub która wymagała aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 3 lat; • Pacjent ma stwierdzone upośledzenie odporności lub przewlekłe otrzymuje steroidową terapię systemową (w dawce przekraczającej równowartość 10mg prednizonu dziennie) lub jakąkolwiek inną terapię immunosupresyjną w ciągu 7 dni przed randomizacją; • Stwierdzona choroba autoimmunologiczna, która wymagała systemowego leczenia w ciągu ostatnich 2 lat; • Potwierdzone w historii leczenia niezakaźne zapalenie płuc, które wymagało terapii steroidami, lub aktywne niezakaźne zapalenie płuc; • Aktywna infekcja wymagająca terapii systemowej; • Potwierdzona w historii leczenia infekcja HIV, infekcja Hepatitis B, aktywna infekcja Hepatitis C lub toczień; • Wcześniejsze leczenie anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2, lub leczenie celowane w induktory/koinhibitory receptorów limfocytów T; • Wcześniejsze stosowanie chemioterapii systemowej w leczeniu raka szyjki macicy; • Nieuzyskanie przed randomizacją odpowiedniej poprawy po toksyczności i/lub powikłaniach poważnego zabiegu chirurgicznego ; • Otrzymanie radioterapii w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; • Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed randomizacją; • Nadwrażliwość (≥ III stopnia) na pembrolizumab i/lub substancje pomocnicze zawarte w leku Keytruda; • Nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania: cisplatyny, karboplatyny, paklitakselu lub bewacyzumabu; • Uczestnictwo (poprzednio lub obecnie) w badaniu klinicznym oceniającym skuteczność lekowej terapii celowanej lub urzędzenia medycznego w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; • Ciąża, karmienie piersią lub planowane poczęcie w okresie od screeningu do 120 dni od ostatniej dawki pembrolizumabu/placebo i 210 dni od ostatniej dawki chemioterapii/bewacyzumabu; • Allogeniczne przeszczepienie narządu lub tkanki. <p>Grupa interwencyjna :N = 308 Grupa kontrolna: = 309</p>	<p>zaślepienia (BICR, Blinded independent central review);</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo; • punkty końcowe raportowane przez pacjentek (PROs, ang. patient-reported outcomes), oceniane za pomocą następujących kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, EQ-VAS

*Informacja dotycząca parametrów laboratoryjnych znajduje się jedynie w AKL wnioskodawcy

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4.2.1 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla badania KEYNOTE-826

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
KEYNOTE-826	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego

Analiza Agencji zgadza się z analizą wnioskodawcy. Szczegółowy opis w AKL wnioskodawcy rozdział 4.2.1.2, str. 29.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej wykazano u 89% (548 spośród 617) pacjentek z badania KEYNOTE-826 (...)"
- „(...) analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania tj. dla wszystkich pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, niezależnie od ekspresji PD-L1.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- [REDACTED]
- Brak danych dotyczących zdarzeń niepożądanych wyłącznie dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 .
- Gruczolakorak występował istotnie statystycznie rzadziej w grupie z pembrolizumabem w porównaniu do grupy placebo (18,2% vs. 27,2%; p=0,0084), z kolei nowotwór o typie histologicznym płaskonabłonkowym występował częściej w grupie z ocenianą interwencją (76,3% vs. 68,3%; p=0,0268).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „(...) mała ilość badań (jedno randomizowane badanie kliniczne) zidentyfikowanych dla pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy, w tym brak badań obserwacyjnych dla pembrolizumabu w tym wskazaniu.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak uwag.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawione zostały wyniki dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 .

Colombo 2021

Publikacja główna, pełnotekstowa przedstawiająca wyniki z badania KEYNOTE-826 z datą odcięcia maj 2021 r., z medianą okresu obserwacji 17,2 msc.

Przeżycie całkowite (OS)

W grupie pacjentek stosujących pembrolizumab mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (95%CI: 19,8; nie osiągnięto). W grupie stosujących wyłącznie chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu mediana OS wyniosła 16,3 msc. (95%CI: 14,5; 19,4).

W grupie interwencyjnej zmarło 118 pacjentów (43,2%), a w grupie komparatora 154 pacjentów (56,0%). Ryzyko zgonu było niższe o 36% w grupie pacjentek stosujących PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentek leczonych SoC [HR=0,64 (95%CI: 0,50; 0,81); p<0,001].

Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 53,0% w grupie interwencyjnej i 41,7% w grupie kontrolnej.

Tabela 14. Przeżycie całkowite OS [Colombo 2021]

Parametr	KEYNOTE-826	
	PEMBR + SoC (N=273)	SoC (N=275)
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	17,2 (0,3; 29,4)	
Zgony, n/N (%)	118/273 (43,2)	154/275 (56,0)
Mediana OS (95%CI), m-ce	Nie osiągnięto (19,8; nie osiągnięto)*	16,3 (14,5; 19,4)*
HR (95%CI) p-value	HR=0,64 (0,50; 0,81) p<0,001	
24-mies. przeżycie (95%CI), %	53,0 (46,0; 59,4)	41,7 (34,9; 48,2)

*Wyniki dotyczące 95%CI mediany przeżycia całkowitego pochodzą z AKL wnioskodawcy. Nie odnaleziono w publikacji źródłowej.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu KEYNOTE-826 PFS oceniano wg kryteriów RECIST 1.1 na 2 sposoby: przez badacza oraz na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia. PFS w badaniu zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze.

Mediana PFS zgodnie z oceną badacza była większa w grupie pacjentów stosujących PEMBR + SoC i wyniosła 10,4 msc. (95%CI: 9,7; 12,3) w porównaniu do 8,2 msc. (95%CI: 6,3; 8,5) w grupie pacjentów stosujących SoC. W grupie interwencyjnej nastąpiła progresja choroby lub zgon u 157 pacjentów (57,5%), a w grupie komparatora u 198 pacjentów (72,0%). Ryzyko wystąpienia progresji choroby było niższe o 38% w grupie pacjentek stosujących PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentek leczonych SoC [HR=0,62 (95%CI: 0,50; 0,77); p<0,001]. Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wyniósł 45,5% w grupie interwencyjnej i 34,1% w grupie kontrolnej.

Mediana PFS zgodnie z oceną BICR była większa w grupie pacjentów stosujących PEMBR + SoC i wyniosła 12,8 msc. (95%CI: 10,4; 20,6) w porównaniu do 8,3 msc. (95%CI: 7,7; 9,2) w grupie pacjentów stosujących SoC. Ryzyko wystąpienia progresji choroby było niższe o 40% w grupie pacjentek stosujących PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentek leczonych SoC [HR=0,60 (95%CI: 0,48; 0,75); p=brak danych].

Tabela 15. Przeżycie wolne od progresji choroby [Colombo 2021]

Parametr	KEYNOTE-826	
	PEMBR + SoC (N=273)	SoC (N=275)
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	17,2 (0,3; 29,4)	
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	157/273 (57,5)	198/275 (72,0)
Mediana PFS wg oceny badacza (95%CI), m-ce	10,4 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
HR (95%CI) wg oceny badacza p-value	HR=0,62 (0,50; 0,77) p<0,001	
12-mies. przeżycie wolne od progresji choroby (95%CI), %	45,5 (39,2; 51,5)	34,1 (28,3; 40,0)
Mediana PFS wg oceny BICR (95%CI), m-ce	12,8 (10,4; 20,6)	8,3 (7,7; 9,2)
HR (95%CI) wg oceny BICR p-value	HR=0,60 (0,48; 0,75) p=brak danych	

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniano w badaniu KEYNOTE-826 za pomocą kryteriów RECIST 1.1 przez badacza.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 68,1% pacjentek leczonych PEMBR + SoC w porównaniu do 50,2% pacjentek leczonych SoC. Wykazano istotną statystycznie wyższość w częstości osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy interwencyjnej [RR=1,36 (95%CI: 1,18; 1,57); p<0,001].

Całkowita odpowiedź na leczenie została stwierdzona u 22,7% pacjentek leczonych PEMBR + SoC i u 13,1% pacjentek leczonych SoC. Wykazano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy interwencyjnej [RR=1,73 (95%CI: 1,19; 2,52); p=0,004]

Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) została stwierdzona u 45,4% pacjentek leczonych PEMBR + SoC i u 37,1% pacjentek leczonych SoC. Wykazano istotną statystycznie wyższość w częstości osiągnięcia częściowej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy interwencyjnej [RR=1,22 (95%CI: 1,00; 1,50); p=0,049].

Stabilizacja choroby (SD) została zaobserwowana u 21,2% pacjentek przyjmujących PEMBR + SoC i u 32,0% pacjentek przyjmujących SoC. Wykazano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia stabilizacji choroby na korzyść grupy kontrolnej [RR=0,31 (95%CI: 0,15; 0,65); p=0,002].

Progresja choroby (PD) została zaobserwowana u 3,3% pacjentek przyjmujących PEMBR + SoC i u 10,5% pacjentek przyjmujących SoC. Istotnie statystycznie częściej stwierdzono występowanie progresji choroby w grupie kontrolnej [RR=0,31 (95%CI: 0,15; 0,65); p=0,002].

Nie oceniono lub odpowiedź nie podlegała ocenie w przypadku 20 pacjentów z grupy interwencyjnej i 20 pacjentów z grupy kontrolnej.

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 [Colombo 2021]

Punkt końcowy	PEMBR + SoC n/N (%)	SoC n/N (%)	RR (95%CI)*, p-value	RD (95%CI)*, p-value
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	186/273 (68,1)	138/275 (50,2)	1,36 (1,18; 1,57) p<0,001	0,18 (0,10; 0,26) p<0,001
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	62/273 (22,7)	36/275 (13,1)	1,73 (1,19; 2,52) p=0,004	0,10 (0,03; 0,16) p=0,003
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	124/273 (45,4)	102/275 (37,1)	1,22 (1,00; 1,50) p=0,049	0,08 (0,00; 0,17) p=0,047
Stabilizacja choroby (SD)	58/273 (21,2)	88/275 (32,0)	0,66 (0,50; 0,88) p=0,005	-0,11 (-0,18; -0,03) p=0,004
Progresja choroby (PD)	9/273 (3,3)	29/275 (10,5)	0,31 (0,15; 0,65) p=0,002	-0,07 (-0,11; -0,03) p=0,001

*Wyników nie odnaleziono w publikacji głównej, obliczenia zweryfikowane przez analityków Agencji

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była większa w grupie pacjentów stosujących PEMBR + SoC i wynosiła 18,0 msc. w porównaniu do 10,4 msc. w grupie pacjentów stosujących SoC. Odpowiedź na leczenie utrzymująca się przez co najmniej 12 miesięcy została odnotowana u 20,5% pacjentek leczonych PEMBR + SoC i u 16,7% pacjentek otrzymujących SoC.

Tabela 17. Czas trwania odpowiedzi na leczenie [Colombo 2021]

Parametr	KEYNOTE-826	
	PEMBR + SoC (N=276)	SoC (N=275)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (zakres), m-ce	18,0 (1,3; 24,2)	10,4 (1,5; 22,0)
Odpowiedź utrzymująca się przez ≥12 miesięcy, n (%)	56/273 (20,5)	46/275 (16,7)
RR (95%CI) p-value	1,23 (0,86; 1,74) p=0,256	
RD (95%CI) p-value	0,04 (-0,03; 0,10) p=0,255	

Monk 2023a:

Wyniki analizy dotyczące jakości życia pacjentów badania KEYNOTE-826 były uzyskiwane za pomocą 3 kwestionariuszy: EORT QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 i EQ-VAS, mediana okresu obserwacji wynosiła 22,0 miesiąca.

W kwestionariuszu EORT QLQ-C30:

- wysoki wynik skali jest równoznaczny z wyższym poziomem odpowiedzi;
- wyższa punktacja funkcjonowania wskazuje na wysoki/zdrowy poziom funkcjonowania;

- wysoki wynik QoL wskazuje na wyższy poziom jakości życia;
- wysoki wynik dla skali objawów wskazuje na wysoki poziom pogorszenia w zakresie występowania objawów choroby;
- wynik jaki mogą uzyskać pacjenci wynosi od 0 do 100.

W kwestionariuszu EORTC QLQ-CX24:

- wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie objawów choroby

W kwestionariuszu EQ-VAS:

- jest to wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D, który pacjent wypełnia samodzielnie, według swojej opinii;
- stan zdrowia oceniany jest w skali od 0 do 100, gdzie najwyższy wynik wskazuje na najlepszy stan zdrowia, a najniższy na najgorszy.

Wyniki pochodzące z kwestionariuszy przedstawione zostały w rozdz. 4.3.1.4. AKL wnioskodawcy.

Monk 2023b, Monk 2023c, [redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki z badania KEYNOTE-826 z datą odcięcia 3 października 2022r., z medianą okresu obserwacji 39,1 msc. (dane dotyczące długoterminowej skuteczności).

Przeżycie całkowite (OS)

Mediana przeżycia całkowitego była większa w grupie pacjentów przyjmujących PEMBR + SoC i wyniosła 28,6 msc. (95%CI: 22,1; 38,0) w porównaniu do 16,5 msc. (95%CI: 14,5; 20,0) w grupie pacjentów przyjmujących SoC .

Ryzyko zgonu było niższe o 40% w grupie pacjentek stosujących PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentek leczonych SoC [HR=0,60 (95%CI: 0,49; 0,74); p<0,001].

Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 75,5% w grupie interwencyjnej i 63,2% w grupie kontrolnej.

Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 53,5% w grupie interwencyjnej i 39,4% w grupie kontrolnej.

Tabela 18. Przeżycie całkowite OS [Monk 2023b, Monk 2023c, [redacted]]

Parametr	KEYNOTE-826	
	PEMBR + SoC (N=273)	SoC (N=275)
Mediana obserwacji (95%CI), m-ce	39,1 (32,1; 46,5)	
Zgony, n/N (%)	153/273 (56,0)	201/275 (73,1)
Mediana OS (95%CI), m-ce	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
HR (95%CI) p-value	HR=0,60 (0,49; 0,74) p<0,0001	
12-mies. przeżycie, %	75,5	63,2
24-mies. przeżycie, %	53,5	39,4

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Mediana przeżycia wolnego od progresji wg badacza była większa w grupie pacjentów przyjmujących PEMBR + SoC i wyniosła 10,5 msc. (95%CI: 9,7;12,3) w porównaniu do 8,2 msc. (95%CI: 6,3; 8,5) w grupie pacjentów przyjmujących SoC.

Ryzyko zgonu lub progresji choroby było niższe o 42% w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej [HR=0,58 (95%CI: 0,47; 0,71); p<0,001].

Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 45,6% w grupie interwencyjnej i 33,7% w grupie kontrolnej.

Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 35,9% w grupie interwencyjnej i 18,8% w grupie kontrolnej.

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby PFS [Monk 2023b, Monk 2023c, ██████████]

Parametr	KEYNOTE-826	
	PEMBR + SoC (N=273)	SoC (N=275)
Mediana obserwacji, m-ce	39,1 (32,1; 46,5)	
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	171/273 (62,6)	220/275 (80,0)
Mediana PFS wg oceny badacza, m-ce	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
HR (95%CI) p-value	HR=0,58 (0,47; 0,71) p<0,0001	
12-mies. przeżycie wolne od progresji choroby, %	45,6	33,7
24-mies. przeżycie wolne od progresji choroby, %	35,9	18,8

Odpowiedź na leczenie

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 68,5% pacjentek leczonych PEMBR + SoC w porównaniu do 50,9% pacjentek leczonych SoC. Wykazano istotną statystycznie wyższość w częstości osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy interwencyjnej [RR=1,35 (95%CI: 1,17; 1,55); p<0,001].

Całkowita odpowiedź na leczenie została stwierdzona u 25,6% pacjentek leczonych PEMBR + SoC i u 14,5% pacjentek leczonych SoC. Wykazano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy interwencyjnej [RR=1,76 (95%CI: 1,24; 2,50); p=0,002].

Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) została stwierdzona u 42,9% pacjentek leczonych PEMBR + SoC i u 36,4% pacjentek leczonych SoC. Nie wykazano istotnej statystycznie wyższości w częstości osiągnięcia częściowej odpowiedzi na leczenie [RR=1,18 (95%CI: 0,96; 1,45); p=0,121].

Stabilizacja choroby (SD) została zaobserwowana u 20,9% pacjentek przyjmujących PEMBR + SoC i u 31,3% pacjentek przyjmujących SoC. Wykazano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia stabilizacji choroby na korzyść grupy kontrolnej [RR=0,67 (95%CI: 0,50; 0,89); p=0,006].

Progresja choroby (PD) została zaobserwowana u 3,3% pacjentek przyjmujących PEMBR + SoC i u 10,5% pacjentek przyjmujących SoC. Istotnie statystycznie częściej stwierdzono występowanie progresji choroby w grupie kontrolnej [RR=0,31 (95%CI: 0,15; 0,65); p=0,002].

Nie oceniono lub odpowiedź nie podlegała ocenie w przypadku 20 pacjentów z grupy interwencyjnej i 20 pacjentów z grupy kontrolnej.

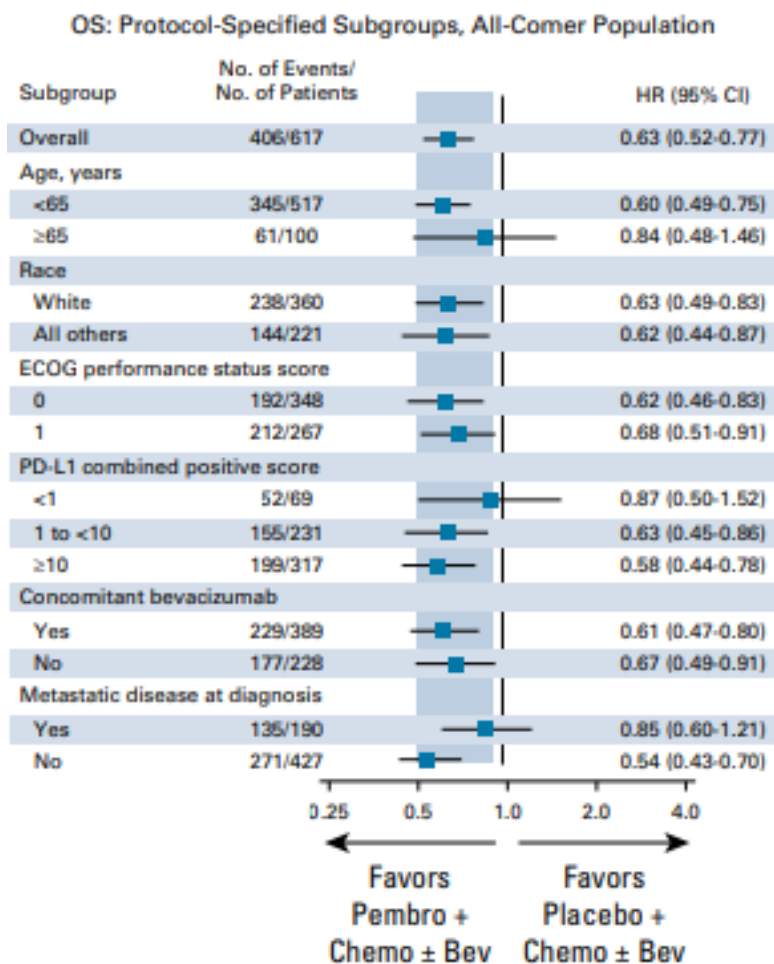
Tabela 20. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 [Monk 2023b, Monk 2023c, ██████████]

Punkt końcowy	PEMBR + SoC n/N (%)	SoC n/N (%)	RR (95%CI)*, p-value	RD (95%CI)*, p-value
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	187/273 (68,5)	140/275 (50,9)	1,35 (1,17; 1,55) p<0,001	0,18 (0,10; 0,26) p<0,001
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	70/273 (25,6)	40/275 (14,5)	1,76 (1,24; 2,50) p=0,002	0,11 (0,04; 0,18) p=0,001
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	117/273 (42,9)	100/275 (36,4)	1,18 (0,96; 1,45) p=0,121	0,06 (-0,02; 0,15) p=0,119
Stabilizacja choroby (SD)	57/273 (20,9)	86/275 (31,3)	0,67 (0,50; 0,89) p=0,006	-0,10 (-0,18; -0,03) p=0,005
Progresja choroby (PD)	9/273 (3,3)	29/275 (10,5)	0,31 (0,15; 0,65) p=0,002	-0,07 (-0,11; -0,03) p=0,001

*Wyników nie odnaleziono w publikacji głównej, obliczenia zweryfikowane przez analityków Agencji

W rozdz. 4.3.2.4 AKL wnioskodawcy zostało przedstawione porównanie skuteczności leczenia w zależności od stosowania bewacyzumabu. ██████████

W publikacji Monk 2023c zostały przedstawione wyniki dla punktu końcowego OS w podgrupach. Dla większości ocenianych subpopulacji wykazano IS różnicę na korzyść ocenianej interwencji. Wyniki nieistotne statystycznie uzyskano w grupach pacjentów: w wieku pow. 65 r.ż., bez ekspresji PD-L (CPS<1), z chorobą rozsianą w momencie diagnozy. Należy zwrócić uwagę, iż powyższe podgrupy nie są tożsame z populacją wnioskowaną przedmiotowego wniosku refundacyjnego (powyższe grupy wydzielono z uwzględnieniem pojedynczego parametru). Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 1. Przeżycie całkowite w poszczególnych subpopulacjach [Monk 2023c]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

U 99,3% pacjentek leczonych PEMBR + SoC i u 99,4% pacjentek stosujących SoC odnotowano wystąpienie dowolnego zdarzenia niepożądanego. W grupie interwencyjnej zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia [RR=1,09 (95%CI: 1,00; 1,18); p=0,045] oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym [RR=1,41 (95%CI: 1,12; 1,79); p=0,004].

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane ogółem [Colombo 2021]

Zdarzenia niepożądane	PEMBR + SoC n/N (%)	SoC n/N (%)	RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
AE ogólnie	305/307 (99,3)	307/309 (99,4)	1,00 (0,99; 1,01) p=0,995	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,995
AE 3.-5. stopnia	251/307 (81,8)	232/309 (75,1)	1,09 (1,00; 1,18) p=0,045	0,07 (0,00; 0,13) p=0,043
Ciężkie AE ^s	153/307 (49,8)	131/309 (42,4)	1,18 (0,99; 1,40) p=0,065	0,07 (0,00; 0,15) p=0,063
AE prowadzące do przerwania leczenia	115/307 (37,5)	82/309 (26,5)	1,41 (1,12; 1,79)	0,11 (0,04; 0,18)

jakimkolwiek produktem leczniczym ⁵			p=0,004	p=0,003
AE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia**	18/307 (5,9)	15/309 (4,9)	1,21 (0,62; 2,35) p=0,579	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,578
Zgon z powodu AE	14/307 (4,6)	14/309 (4,5)	1,01 (0,49; 2,08) p=0,986	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,986

*W AKL wnioskodawcy wskazano, że u co najmniej 5% pacjentów wystąpiła gorączka neutropeniczna (u 6,8% pacjentów w grupie interwencyjnej i u 4,2% pacjentów w grupie kontrolnej) oraz zakażenie dróg moczowych (u 5,2% pacjentów w grupie interwencyjnej i u 5,8% pacjentów w grupie kontrolnej). W suplemencie do publikacji Colombo 2021 jako zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów, wskazano gorączkę neutropeniczną u 7,2% pacjentów w grupie interwencyjnej i u 4,5% pacjentów w grupie kontrolnej, oraz zakażenie dróg moczowych u 8,8% pacjentów w grupie interwencyjnej i u 8,1% pacjentów w grupie kontrolnej.

\$Na stronie Clinical Trials <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03635567> odnaleziono dane odmienne od tych przedstawionych w AKL wnioskodawcy.

**Nie odnaleziono danych w publikacjach źródłowych

Zgodnie z danymi odnalezionymi na stronie Clinical Trials, ciężkie AE w ramieniu interwencyjnym stwierdzono z częstością 51,14% (157/307), a w ramieniu kontrolnym z częstością 42,72% (132/309). Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dotyczące ryzyka względnego i wyniosło ono: [RR=1,20 (95%CI: 1,01; 1,42); p=0,037].

Zgodnie z danymi odnalezionymi na stronie Clinical Trials, AE prowadzące do przerwania leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym w ramieniu interwencyjnym stwierdzono z częstością 40,72% (125/307), a w ramieniu kontrolnym z częstością 29,45% (91/309). Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dotyczące ryzyka względnego i wyniosło ono: [RR=1,38 (95%CI: 1,11; 1,72); p=0,004].

W tabeli poniżej przedstawiono wyłącznie częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które stwierdzono u więcej niż 10% pacjentów lub stwierdzono istotną statystycznie różnicę między badanymi grupami.

Tabela 22. Poszczególne zdarzenia niepożądane [Colombo 2021]

Zdarzenia niepożądane	PEMBR + SoC n/N (%)	SoC n/N (%)	RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
Anemia dowolnego stopnia	188/307 (61,2)	165/309 (53,4)	1,15 (1,00; 1,32) p=0,050	0,08 (0,00; 0,16) p=0,048
Anemia 3.-5. stopnia	93/307 (30,3)	83/309 (26,9)	1,13 (0,88; 1,45) p=0,346	0,03 (-0,04; 0,11) p=0,345
Łysienie dowolnego stopnia	173/307 (56,4)	179/309 (57,9)	0,97 (0,85; 1,12) p=0,693	-0,02 (-0,09; 0,06) p=0,692
Nudności dowolnego stopnia	122/307 (39,7)	135/309 (43,7)	0,91 (0,75; 1,10) p=0,321	-0,04 (-0,12; 0,04) p=0,320
Biegunka dowolnego stopnia	109/307 (35,5)	92/309 (29,8)	1,19 (0,95; 1,50) p=0,130	0,06 (-0,02; 0,13) p=0,129
Zmęczenie dowolnego stopnia	88/307 (28,7)	84/309 (27,2)	1,05 (0,82; 1,36) p=0,682	0,01 (-0,06; 0,09) p=0,682
Zaparcia dowolnego stopnia	87/307 (28,3)	102/309 (33,0)	0,86 (0,68; 1,09) p=0,210	-0,05 (-0,12; 0,03) p=0,208
Ból stawów dowolnego stopnia	82/307 (26,7)	80/309 (25,9)	1,03 (0,79; 1,34) p=0,817	0,01 (-0,06; 0,08) p=0,817
Neuropatia obwodowa dowolnego stopnia	81/307 (26,4)	79/309 (25,6)	1,03 (0,79; 1,35) p=0,817	0,01 (-0,06; 0,08) p=0,817
Wymioty dowolnego stopnia	81/307 (26,4)	84/309 (27,2)	0,97 (0,75; 1,26) p=0,823	-0,01 (-0,08; 0,06) p=0,823
Nadciśnienie dowolnego stopnia	74/307 (24,1)	71/309 (23,0)	1,05 (0,79; 1,39) p=0,742	0,01 (-0,06; 0,08) p=0,742
Zakażenie dróg moczowych dowolnego stopnia	73/307 (23,8)	80/309 (25,9)	0,92 (0,70; 1,21) p=0,545	-0,02 (-0,09; 0,05) p=0,544
Neutropenia dowolnego stopnia	72/307 (23,5)	60/309 (19,4)	1,21 (0,89; 1,64) p=0,224	0,04 (-0,02; 0,11) p=0,222

Neutropenia 3.-5. stopnia	38/307 (12,4)	30/309 (9,7)	1,27 (0,81; 2,00) p=0,292	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,290
obwodowa neuropatia czuciowa dowolnego stopnia	71/307 (23,1)	79/309 (25,6)	0,90 (0,68; 1,20) p=0,481	-0,02 (-0,09; 0,04) p=0,480
Oslabienie dowolnego stopnia	63/307 (20,5)	66/309 (21,4)	0,96 (0,71; 1,31) p=0,798	-0,01 (-0,07; 0,06) p=0,798
Małopłytkowość dowolnego stopnia	61/307 (19,9)	62/309 (20,1)	0,99 (0,72; 1,36) p=0,952	0,00 (-0,07; 0,06) p=0,952

Pozostałe wyniki analizy bezpieczeństwa dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,2 miesiąca zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.4.1.

Dane dla przedłużonej obserwacji pacjentek z badania KEYNOTE-826 zostały przedstawione w postaci abstraktu konferencyjnego Monk 2023b. Wyniki bezpieczeństwa dotyczą całej populacji badania, niezależnie od ekspresji PD-L1 (pacjenci z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej stanowili 89% populacji badania). Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia zaobserwowano u 82,4% pacjentek z grupy interwencyjnej i 75,4% pacjentek z grupy kontrolnej. Leczenie PEMBR + SoC w porównaniu do SoC wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia [RR=1,09 (95%CI: 1,01; 1,19); p=0,034].

Tabela 23. Poszczególne zdarzenia niepożądane [Monk 2023b, Monk 2023c]

Zdarzenia niepożądane	PEMBR + SoC n/N (%)	SoC n/N (%)	RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
AE 3.-5. stopnia	253/307 (82,4)	233/309 (75,4)	1,09 (1,01; 1,19) p=0,034	0,07 (0,01; 0,13) p=0,032
Anemia 3.-5. stopnia	93/307 (30,3)	86/309 (27,8)	1,09 (0,85; 1,39) p=0,501	0,02 (-0,05; 0,10) p=0,501
Neutropenia 3.-5. stopnia	38/307 (12,4)	30/309 (9,7)	1,27 (0,81; 2,00) p=0,292	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,290
Nadciśnienie 3.-5. stopnia	32/307 (10,4)	36/309 (11,7)	0,89 (0,57; 1,40) p=0,627	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,627

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 2 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego (ICIs) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u pacjentek z rakiem szyjki macicy. Charakterystyka, kluczowe wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych zostały opisane w tabeli poniżej.

Tabela 24. Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę

Publikacja	Maiorano 2022	Schmidt 2022
Cel	Analiza danych dot. inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego (ICIs) w leczeniu raka szyjki macicy	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii u pacjentek z rakiem szyjki macicy
Populacja docelowa	Pacjentki z zaawansowanym rakiem szyjki macicy	Dorośle pacjentki z histologicznie potwierdzonym rakiem szyjki macicy
Wyszukiwanie	PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (31 marca 2022)	Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science
Metodyka włączania badań do przeglądu	Prospektywne badania kliniczne I-IV fazy	Prospektywne badania kliniczne I-IV fazy
Oceniane interwencje	Inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (ICIs) w monoterapii i w leczeniu skojarzonym	Porównane interwencje: jakkolwiek forma immunoterapii vs. chemioterapia/terapia celowana/operacja chirurgiczna/placebo lub brak porównania
Liczba odnalezionych badań/ liczba pacjentów	17 badań, w tym 4 badania pembrolizumabu, z czego 1 badanie	51 badań, w tym 7 badań z wykorzystaniem pembrolizumabu, z czego 1 badanie

	dotyczące leczenia skojarzonego z chemioterapią (KEYNOTE-826)	dotyczące leczenia skojarzonego z chemioterapią (KEYNOTE-826)
Punkty końcowe	ORR, DCR (disease control rate), PFS, OS, bezpieczeństwo (liczba i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych)	ORR, DCR (disease control rate), PFS, OS, bezpieczeństwo (liczba i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych)
Wnioski	<ul style="list-style-type: none"> Skojarzenie chemioterapii i immunoterapii wydaje się być skutecznym leczeniem pierwszego rzutu pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa 	<ul style="list-style-type: none"> Wstępne badania wskazują na potencjał łączenia różnych immunoterapii w celu zwiększenia skuteczności leczenia dzięki synergistycznym mechanizmom działania Pacjenci z ujemnym wynikiem PD-L1, nie odnoszą korzyści z immunoterapii. Obecnie nie jest dostępna żadna równoważna opcja immunoterapii Zostało udowodnione, że zarówno ICIs (immune checkpoint inhibitors), jak i szczepionki terapeutyczne, są bezpieczne i przeważnie dobrze tolerowane, nawet w połączeniu z chemioterapią, radioterapią lub chemioradioterapią
AMSTAR 2	Umiarkowana (7/11 pkt.)	Umiarkowana (8/11 pkt.)

*Analitycy agencji zweryfikowali ocenę wnioskodawcy dot. jakości badań wtórnych. Pełny opis oceny znajduje się w rozdziale 8.2 AKL wnioskodawcy

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał strony URPL, WHO, FDA oraz ChPL. Najważniejsze informacje odnalezione w dokumentach zostały przedstawione poniżej.

Na stronie URPL do dnia 09.01.2024 r. nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu.

09.01.2024 r. przeprowadzono przeszukiwanie stron WHO, FDA, EMA pod kątem baz danych raportowanych zdarzeń niepożądanych.

WHO

W bazach danych VigiBase odnaleziono następujące informacje:

- Po zastosowaniu pembrolizumabu zareportowano 54 081 wystąpień zdarzeń niepożądanych, a najczęściej raportowano epizody należące do grup: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” (15%), „urazy, zatrucia i powikłania proceduralne” (10%), „zaburzenia żołądkowo-jelitowe” (8%) oraz „nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)” (8%).

FDA

Na stronie FDA odnaleziono informacje o zidentyfikowanych przez FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) zdarzeniach niepożądanych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu, związanych z toksycznością oczu (w tym utratą wzroku, odwarstwieniem siatkówki), z zespołem burzy cytokinowej, z gruźlicą, ze sklerodermą, z twardniejącym zapaleniem dróg żółciowych, z martwiczym zapaleniem powięzi, z zespołem rozpadu guza, z rogowiakiem kolczystokomórkowym.

- Po zastosowaniu pembrolizumabu zareportowano 37 392 wystąpień zdarzeń niepożądanych, a najczęściej raportowano wystąpienie progresji nowotworu złośliwego (15%), zgonu (7,5%) oraz stosowanie produktu w niezatwierdzonym wskazaniu (7,2%).

EMA

Na stronie EudraVigilance odnaleziono następujące informacje:

- Po zastosowaniu pembrolizumabu zareportowano 40 235 wystąpień zdarzeń niepożądanych, a najczęściej raportowano epizody należące do grup: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” (23,2%), „nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)” (19,9%), „zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia” (18%) oraz „zaburzenia żołądkowo-jelitowe” (17%).

ChPL

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4 lub nawracającego w stopniu 3. Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia ≥ 3) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia stężenia kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku

zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy.

W przypadku wystąpienia endokrynopatii pochodzenia immunologicznego może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów.

Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia ≥ 3 . lub kwasica ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentów z HNSCC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności przerywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia ≥ 3 . do czasu regresji do stopnia ≤ 1 . W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów.

W przypadku pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać.

Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia ≤ 1 , lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy.

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu.

Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego.

W zależności od stopnia nasilenia i rodzaju działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zdarzeń stopnia 2. lub stopnia 3. i zastosować kortykosteroidy.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopni 3 lub 4, zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré.

Działania niepożądanego związane z przeszczepieniem

Odrzucenie przeszczepionego narządu litego

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie pembrolizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu.

Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant)

Allogeniczne przeszczepienie HSCT po leczeniu pembrolizumabem

U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu HSCT po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem, występowały przypadki choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD, Graft-Versus-Host Disease) i choroby zarostowej żył wątrobowych (ang. VOD, Veno-Occlusive Disease). Do czasu udostępnienia większej liczby danych w każdym przypadku należy dokonywać starannej oceny korzyści osiągniętych dzięki HSCT oraz możliwego zwiększenia ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem.

Allogeniczne przeszczepienie HSCT przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem

U pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie po leczeniu pembrolizumabem, zgłaszano przypadki ostrej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”, w tym choroby GVHD zakończonej śmiercią. U pacjentów, u których wystąpiła GVHD po zabiegu przeszczepienia, może występować zwiększone ryzyko GVHD po leczeniu pembrolizumabem. W przypadku pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia pembrolizumabem do możliwego ryzyka wystąpienia GVHD.

Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja. W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem

Bardzo często (≥ 1 na 10 przypadków): neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, duszność, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha, zaparcia, łysienie, wysypka, świąd, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zapalenie mięśni, zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk,

zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Często (≥ 1 na 100 przypadków): zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną, niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie tarczycy, nadczynność tarczycy, hiponatremia, hipokalcemia, letarg, suchość oczu, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, suchość w jamie ustnej, zapalenie wątroby, ciężkie reakcje skórne, rumień, trądzikopodobne zapalenie skóry, zapalenie skóry, suchość skóry, wyprysk, bóle kończyn, zapalenie stawów, ostre uszkodzenie nerek, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono porównanie stosowania leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią (\pm bewacyzumab) do leczenia samą chemioterapią (\pm bewacyzumab).

Wyniki analizy klinicznej u pacjentów z ekspresją PD-L1 wskazują na wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby oraz większe prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentów stosujących SoC. Wyniki wskazują również na niższe ryzyko zgonu w grupie pacjentek stosujących PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentek leczonych SoC.

Analiza bezpieczeństwa wykazała większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym u pacjentek leczonych PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentek stosujących SoC.

Największymi ograniczeniami AKL wnioskodawcy były:

- mała ilość badań (jedno randomizowane badanie kliniczne) zidentyfikowanych dla pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, w tym brak badań RWD dla pembrolizumabu w tym wskazaniu;
- brak opublikowanych danych dotyczących bezpieczeństwa wyłącznie dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 z CPS \geq 1;
- [REDACTED];
- badanie KEYNOTE-826 zostało przeprowadzone w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, wykonano analizę dla subpopulacji PD-L1 CPS \geq 1.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (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 , i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową”.

Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Porównywane interwencje

W ramach analizy przeprowadzono porównanie stosowania pembrolizumabu jako terapii dodanej do leczenia standardowego, z leczeniem standardowym. Terapię standardową stanowią schematy chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Ocena doboru komparatora przedstawiona została w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Wnioskodawca brak wykonanej analizy z perspektywy wspólnej tłumaczy brakiem naliczanych kosztów ze strony pacjenta, tj. wyniki analiz z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej są tożsame.

Horyzont czasowy

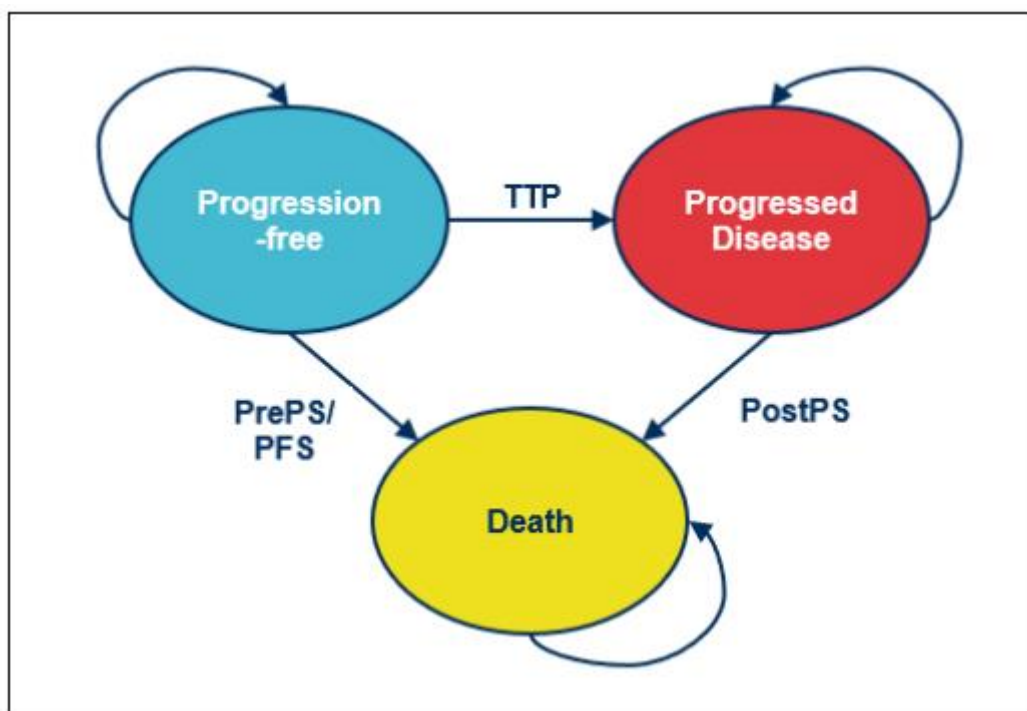
W AE przedstawiono wyniki dla dożywotniego (50-letniego) horyzontu czasowego. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił wpływ na wyniki analizy ekonomicznej 20-letniego horyzontu czasowego. Cykl w modelu wynosił jeden tydzień.

Model analizy

Model wykorzystany w AE wnioskodawcy jest modelem globalnym zaadaptowanym do warunków polskich. Model przewiduje dwie możliwości modelowania kohortowego – bazujący na modelowaniu z krzywych przeżycia oraz bazujący na modelu Markova.

Model STM (semi-Markov State Transition Model)

W analizie podstawowej zastosowano modelowanie bazujące na modelu Markova. Wyróżnia się trzy stany zdrowia pacjenta: przed progresją choroby, po progresji choroby i zgon. Schemat stosowanego modelu przedstawiony został na rysunku poniżej.

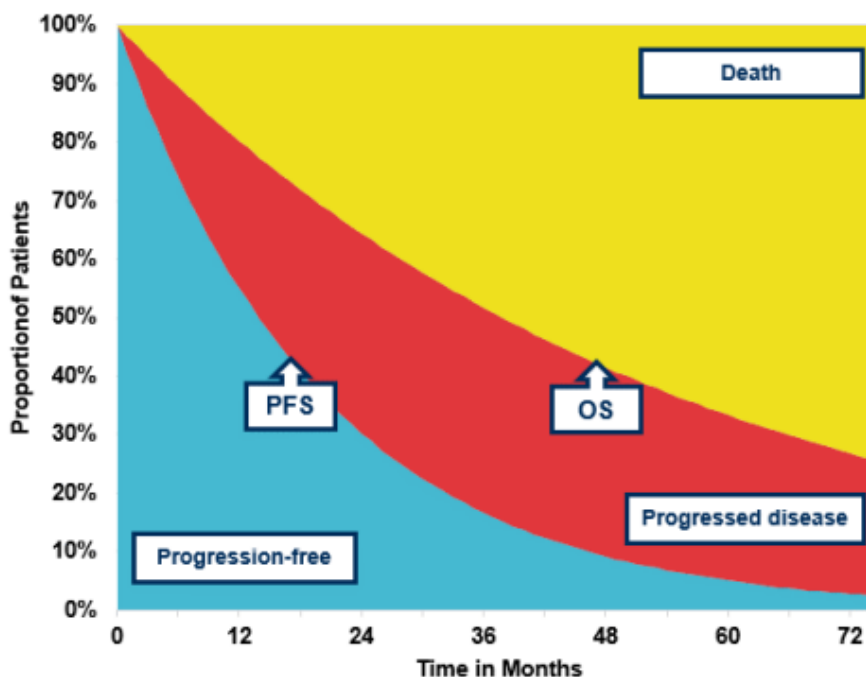


Rysunek 2. Charakterystyka modelu ekonomicznego w analizie podstawowej (TTP – czas do progresji, PrePS/PFS – zgon przed progresją, PostPS – zgon po progresji)

Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia u pacjentów wyliczone zostały na podstawie uzyskanych w badaniu KEYNOTE-826 wyników PFS, PPS oraz TTP.

Model PSM (Partitioned Survival Model)

W ramach scenariusza analizy wrażliwości wykorzystano modelowanie na podstawie krzywych przeżycia. Proporcje pacjentów przynależących do danego stanu zdrowia odczytywane są z przebiegu krzywych: przeżycia bez progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS). Wnioskodawca podkreśla, że wyniki modelowania tym sposobem obarczone są niepewnością związaną z: niedojrzałością danych OS, niezależnym przebiegiem krzywych PFS i OS (brak zależności między przeżyciem całkowitym a progresją choroby). Dodatkowo wnioskodawca wskazuje na pozytywną opinię NICE dotyczącą zastosowania typu modelowania STM.



Rysunek 3. Charakterystyka prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia w modelu PSM

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy dane kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji pochodziły z badania KEYNOTE-826 (Colombo 2021, Monk 2023a, Monk 2023c). W ramach analizy podstawowej wykorzystano model STM, w ramach którego wykorzystywano parametry kliniczne dla punktów końcowych:

- Przeżycie bez progresji, PFS,
- Czas do wystąpienia progresji, TTP,
- Przeżycie po progresji, PPS,
- Czas terapii, ToT,
- Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem,
- Zdarzenia niepożądane.

Dla modelowania PSM wykorzystano dane dla przeżycia całkowitego (OS), przy jednoczesnym pominięciu danych dotyczących czasu do wystąpienia progresji oraz przeżycia po progresji.

Progresję choroby definiowano jako co najmniej 20% wzrost sumy wszystkich wymiarów guza, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę odnotowaną w badaniu (wzrost różnicy sum o co najmniej 5mm). Dodatkowo, pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian również uznawano za postęp choroby. W analizie podstawowej przyjęto definicję progresji choroby określoną w oparciu o ocenę badacza. W ramach aktualizacji analiz, po odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca zlikwidował możliwość przetestowania w analizie wrażliwości wpływu przyjęcia definicji opartej o ocenę niezależnej komisji.

W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca uzupełnił analizę ekonomiczną o dane z datą odcięcia: październik 2022. Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS) zostały przez wnioskodawcę uznane za niedojrzałe. Zastosowano ekstrapolację wyników dla populacji PD-L1 z CPS \geq 1 (zgodne z kryteriami włączenia do zaakceptowanego projektu programu lekowego). Ze względu na brak wykazanej proporcjonalności hazardów w ramionach interwencyjnej i kontrolnej, wnioskodawca zastosował niezależne modele parametryczne dopasowane osobno do krzywych obu ramion.



Dopasowanie do krzywych wykonano na podstawie modelu dwuczęściowego, dopasowanego po 37 tygodniach obserwacji z badania. Wnioskodawca przyjął, że model log-logistyczny najlepiej odzwierciedla prawdopodobne przeżycie wolne od progresji pacjentki.

Analogicznie ekstrapolowano dane dotyczące czasu do wystąpienia progresji (TTP). Również dla tego punktu końcowego stwierdzono brak proporcjonalności hazardów i zastosowano modele dwuczęściowe dla okresu obserwacji 37 tygodni, dla obu ramion badania. Wnioskodawca przyjął, że model log-logistyczny najlepiej odzwierciedla prawdopodobny czas do wystąpienia progresji choroby.



Ekstrapolacja wyników dotyczących przeżycia po progresji (PPS) została wykonana za pomocą modeli jednoczęściowych. Wnioskodawca uznał że najlepsze parametry dopasowania uzyskano dla modelu uogólnionego gamma.



W ramach analizy wrażliwości, w modelu PSM, wykorzystano również dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS). Dla daty odcięcia z października 2022 dane są niedojrzałe, ekstrapolacja została wykonana za pomocą dwuczęściowego modelu, dopasowanego po 40 tygodniach obserwacji. Jako najlepiej dopasowany wnioskodawca uznał model log-normalny.



W AE wnioskodawcy uwzględnione zostały zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, raportowane w ramach badania KEYNOTE-826 z częstością wyższą lub równą 5%. Redukcja QALY była naliczana biorąc pod uwagę

częstość zdarzeń, czas ich trwania i zwiążanie z nimi zmniejszenie użyteczności stanu zdrowia. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badanych ramionach przedstawiono w rozdziale 2.7.6 AE wnioskodawcy.

Dane dotyczące odsetków częstości wykorzystania poszczególnych schematów leczenia w ramach drugiej linii [redacted] zostały przedstawione w rozdziale 2.8.3 AE wnioskodawcy. Dane z badania KEYNOTE-826 dotyczące schematów stosowanych w drugiej linii leczenia wykorzystano w ramach analizy wrażliwości.

Populacyjne ryzyko zgonu zależne od płci i od wieku uzyskano z danych z tablic trwania życia z 2022 roku z GUS.

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszt interwencji - pembrolizumabu,
- koszty chemioterapii,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszt opieki paliatywnej.

Cena leku Keytruda wykorzystana w modelu jest zgodna z wnioskowaną. Koszty interwencji naliczane są do progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub zgonu. W modelu czas naliczania tych kosztów definiuje przebieg krzywej czasu leczenia (ToT) z badania KEYNOTE-826, przedstawionej poniżej. Maksymalny czas leczenia pembrolizumabem w modelu ekonomicznym ograniczono do 35 cykli (2 lata) zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-826.

Wnioskodawca, [redacted] wskazał jako terapię standardową (komparator) schematy: paklitaksel z cisplatyną ± bewacyzumab lub paklitaksel z karboplatiną, ± bewacyzumab. Rozkład procentowy stosowania poszczególnych schematów [redacted] Alternatywne rozkłady, pochodzące z badania KEYNOTE-826, testowano w ramach analizy wrażliwości. Dawkowanie poszczególnych substancji zaciągnięto z badania rejestracyjnego, natomiast ich średni koszt pozyskano z raportu refundacyjnego DGL 2023¹ roku. W przypadku bewacyzumabu brano pod uwagę dostępny, mniejszy z dwóch kosztów (za mg), zakładając, że dotyczy on refundacji w ramach chemioterapii. Średnią intensywność dawki wykorzystano na podstawie danych z badania KEYNOTE-826. Leczenie schematami chemioterapeutycznymi w modelu trwa 6 cykli (18 tygodni), a bewacyzumabu 35 cykli (2 lata).

¹ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8532.html>

Koszty podania pembrolizumabu i chemioterapii w ramach terapii standardowej zaciągnięto z Zarządzeń DGL: odpowiednio 143/2023/DGL i 165/2023/DGL. Koszt diagnostyki, monitorowania i kwalifikacji do Programu Lekowego również zaciągnięto z Zarządzenia DGL: 143/2023/DGL.

Wnioskodawca przyjął średnią częstość wykonywania oceny skuteczności leczenia chemioterapią (co 2 miesiące), koszt oceny pochodzi z Zarządzenia 143/2023/DGL. W ramach monitorowania po zakończeniu leczenia wnioskodawca założył, że pacjentka będzie odbywać co 3-miesięczne wizyty u onkologa lub ginekologa.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2020) i przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. stopnia, których częstość występowania była wyższa niż 5%. Koszt opieki terminalnej opisano w rozdziale 2.8.6 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach AE wnioskodawcy, w analizie podstawowej, dane o użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie wyników z badania KEYNOTE-826, w ramach którego wypełniano kwestionariusz EQ-5D-5L. Wyniki tego kwestionariusza zostały zmapowane do wyników EQ-5D-3L. Wyniki oceny jakości życia i użyteczności analizowano na dwa sposoby: według statusu progresji i według czasu do zgonu. Do opisanych sposobów wnioskodawca dopasował modele i na podstawie wyników parametrów dopasowania wybrał najbardziej odpowiednie estymacje użyteczności. W modelu uwzględniono również zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia użyteczności stanów zdrowotnych obejmujących wnioskowaną populację. Wnioskodawca nie odnalazł badań spełniających kryteriów włączenia do przeglądu. Tabela z wykorzystanymi użytecznościami dla poszczególnych stanów, wraz ze wskazaniem źródła znajduje się w rozdziale 2.9 AE wnioskodawcy.

Dyskontowanie

Uwzględniono stopy dyskontowe równe 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.

Tabela 25. Zestawienie parametrów włączonych do analizy podstawowej

Parametr	Wartość	Źródło
Dyskontowanie	Koszty - 5% Efekty – 3,5%	Wytyczne AOTMiT
Horyzont analizy	50 lat	Założenie (dożywni)
Długość cyklu w modelu	7 dni	Założenie
Charakterystyka populacji (CPS \geq 1)		
Średni wiek		KEYNOTE-826
Średnia masa ciała (kg)		
Średnia powierzchnia ciała		
Parametry kliniczne		
Przeżycie wolne od progresji	Modele dwuczęściowe (z czasem odcięcia 37 tyg.): log-logistyczne	KEYNOTE-826 + założenie wnioskodawcy
Czas do wystąpienia progresji	Modele dwuczęściowe (z czasem odcięcia 37 tyg.): log-logistyczne	
Przeżycie po progresji	Modele jednoczęściowe: uogólnione gamma	
Przeżycie całkowite	Modele dwuczęściowe (z czasem odcięcia 40 tyg.): log-normalny	
Ryzyko zgonu	Tablice trwania życia	GUS 2019
Zdarzenia niepożądane	2.8.1.2 AE wnioskodawcy	KEYNOTE-826

Kolejna linia leczenia		
Parametry kosztowe		
Keytruda CHB z RSS		założenie wnioskodawcy
Keytruda CHB bez RSS		założenie wnioskodawcy
Koszty podania i udział stosowania chemioterapii	2.8.2.2 AE wnioskodawcy	DGL 2023
Koszt podania pembrolizumabu z chemioterapią	486,72 zł	165/2023/DGL
Koszt podania samej chemioterapii	390,00 zł	143/2023/DGL
Kwalifikacja do PL	338,00 zł	165/2023/DGL
Koszt roczny diagnostyki i monitorowania w PL	3 651,89 zł	165/2023/DGL
Koszt roczny monitorowanie skuteczności chemioterapii	2 163,20 zł	143/2023/DGL
Monitorowanie po zakończeniu leczenia (koszt wizyty)	44,00 zł	57/2023/DSOZ
Koszty kolejnej linii	2.8.4 AE wnioskodawcy	DGL 2023
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	2.8.5 AE wnioskodawcy	JGP NFZ 2022
Koszty opieki terminalnej	2.8.6 AE wnioskodawcy	Hospicjum 2020 + 45/2023/DSOZ
Użyteczności		
		KEYNOTE-826 + założenie wnioskodawcy

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił analizę ekonomiczną o dane z publikacji Monk 2023c - analizy finalnej badania KEYNOTE-826 z odcięciem przy medianie okresu obserwacji równej 39,1 miesiąca.

Poniżej przedstawiono wyniki dla perspektywy płatnika publicznego, wyniki perspektywy wspólnej są tożsame.

Tabela 26. Koszty uwzględnione w analizie ekonomicznej PEMBR + SoC vs. SoC – wariant z RSS

	PEMBR + SoC	SoC	Różnica
Koszt nabycia leku			
Koszty podania			
Koszty monitorowania leczenia			
Koszty kolejnej linii leczenia			
Koszt działań niepożądanych			
Koszty opieki paliatywnej			

Tabela 27. Koszty uwzględnione w analizie ekonomicznej PEMBR + SoC vs. SoC – wariant bez RSS

	PEMBR + SoC	SoC	Różnica
Koszt nabycia leku			

Koszty podania			
Koszty monitorowania leczenia			
Koszty kolejnej linii leczenia			
Koszt działań niepożądanych			
Koszty opieki paliatywnej			

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego

Parametr	bez RSS		RSS	
	PEMBR + SoC	SoC	PEMBR + SoC	SoC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie PEMBR + SoC w miejsce SoC jest . Oszacowany ICUR dla porównania PEMBR + SoC vs SoC wyniósł w wariantcie bez RSS oraz w wariantcie z RSS. Wartość uwzględniająca zaproponowany instrument dzielenia ryzyka znajduje się . Wynik analizy nieuwzględniający RSS znajduje się .

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi .

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badanie KEYTNOTE-826 porównujące skuteczność kliniczną stosowania PEMBR + SoC względem SoC – brak aktywnego komparatora).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał dwa rodzaje analizy wrażliwości – scenariuszowa analiza wrażliwości i probabilistyczna analiza wrażliwości. Przeprowadzono je w wariantach z uwzględnieniem wariantu z RSS lub bez RSS. Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy scenariuszowej i analizy wielokierunkowej przedstawiono w rozdziale 3.2 AE wnioskodawcy.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono wszystkie wyniki z analizy ekonomicznej wnioskodawcy, dla których zmieniano poszczególne grupy parametrów. Parametry pogrupowano zgodnie z podejściem przedstawionym w tabeli poniżej.

Tabela 29. Opis zmian w scenariuszach zawartych w analizie wrażliwości

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).
Horyzont analizy	Dożywotni	20 lat	Sprawdzenie efektywności kosztowej w krótszym horyzoncie czasowym.

² 190 380 zł/QALY

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Charakterystyka populacji	Charakterystyka oparta na subpopulacji z CPS ≥ 1 badania KEYNOTE-826	Charakterystyka oparta na populacji ITT badania KEYNOTE-826	Sprawdzenie efektywności kosztowej dla populacji ogólnej badania KEYNOTE-826 bez uwzględniania specyficznej subpopulacji (zgodnej z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym).
Podjęcie do modelowania	Model bazujący na modelu Markova i prawdopodobieństwie przejść między stanami (STM)	Model bazujący na krzywych przeżycia (PSM)	Uwzględnienie innego sposobu modelowania, również stosowanego w modelach onkologicznych.
Udział procentowy schematów leczenia w ramionach modelu		Na podstawie wyników badania KEYNOTE-826	Uwzględnienie innego rozkładu procentowego schematów leczenia.
Udział substancji w kolejnej linii leczenia		Na podstawie wyników badania KEYNOTE-826	Uwzględnienie innego rozkładu procentowego substancji czynnych stosowanych w kolejnej linii leczenia.
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	Średni koszt na podstawie wyceny innych PL dla Keytruda®	Koszt na podstawie wyceny PL w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu lub otrzewnej	Uwzględnienie innego sposobu szacowania kosztów diagnostyki i monitorowania w PL
Implementacja użyteczności	Użyteczności wg czasu do zgonu	Użyteczności wg stanu progresji	Uwzględnienie różnych sposobów modelowania użyteczności

Wyniki uwzględniają jedynie wariant z uwzględnieniem RSS.

Tabela 30. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS)

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana (%)
	PEMBR + SoC	SoC	Różnica	PEMBR+ SoC	SoC	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Horyzont analizy								
Charakterystyka populacji								
Podjęcie do modelowania								
Udział procentowy schematów leczenia								
Udział substancji w kolejnej linii leczenia								
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL								
Implementacja użyteczności								

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przejście

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej wygenerowano przeprowadzając 1000 niezależnych iteracji. Przedstawione wyniki uwzględniają wariant z RSS.



Rysunek 9. Wykres rozrzutu wyników ICUR w PSA (wariant z RSS)

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (190 380 zł/QALY) wynosi [redacted] w wariantcie z RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Szczegółowy opis w rozdziale 3.6 AWA
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości;

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „(...) konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (szczególnie PFS, TTP, OS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym (badanie KEYNOTE-826)”;
- „(...) ograniczeniem analizy ekonomicznej może być ocena kosztów związanych z leczeniem w ramach chemioterapii oraz leczeniem w kolejnych liniach leczenia. [redacted]”
- „(...) ograniczeniem analizy wydaje się być wycena kosztu diagnostyki i monitorowania choroby w ramach programu lekowego. Obecnie nie jest znana wycena diagnostyki i monitorowania w zaproponowanym PL, dlatego koszt ten szacowano w oparciu o średnią wycenę diagnostyki z innych PL, w których Keytruda jest refundowana, a które zawierają zbliżoną charakterystykę monitorowania choroby”;

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla terapii PEMBR + SoC uwzględniono SoC, stanowiące schematy chemioterapii: paklitaxel z cisplatyną lub karboplatiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. W obecnej sytuacji refundacyjnej nie istnieje żaden aktywny komparator, który mógł zostać zastosowany w skojarzeniu z SoC. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił analizę ekonomiczną o dane z publikacji Monk 2023c - analizy finalnej badania KEYNOTE-826 z odcięciem przy medianie okresu obserwacji równej 39,1 miesiąca.

Istotnym ograniczeniem AE był brak ogólnopolskich źródeł danych pozwalających na określenie rozkładów stosowanej chemioterapii w ramach leczenia I linii przetrwałego, nawrotowego i przerzutowego raka szyjki macicy. Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wykorzystał dane dotyczące rozkładu [redacted]

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Po aktualizacji analiz, w modelu korzystano z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień zakończenia prac nad AWA, tj. Obwieszczenia

z 11 grudnia 2023 r oraz Zarządzeń DGL Prezesa NFZ, aktualnych na dzień złożenia wniosku. Dane te zgodne są z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku (Obwieszczenie z 20 czerwca 2023 r.).

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie. Alternatywne wartości dotyczące kosztów leczenia, sposobu modelowania, definicji progresji i użyteczności zdrowia.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen.

Walidację zewnętrzną modelu wykonano na etapie wyboru rozkładów dopasowanych do krzywych prognozujących parametry kliniczne, przez autorów modelu.

W ramach analizy konwergencji, odnaleziono 4 publikacje oceniające efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy. Agencja NICE wydała pozytywną, warunkową rekomendację dla ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu. W raporcie nie przedstawiono dokładnych danych dotyczących zyskanego efektu zdrowotnego oraz ponoszonych kosztów – wynik końcowy ICUR wyniósł 95 529 funtów / QALY. W analizie kanadyjskiej CADTH ICUR wyniósł 273 tys. dolarów kanadyjskich / QALY. Obie agencje zwracają uwagę na, związaną z niedojrzałością danych, niepewność parametrów dotyczących przeżycia bez progresji choroby oraz czasu do progresji. Odnaleziono jeszcze 2 analizy – Shi 2022, w której ICUR oszacowano na 253 tys. dolarów / QALY oraz Barrington 2022, w której porównanie PEMBR z chemioterapią bez bewacyzumabu oceniono na efektywny kosztowo (próg: 100 000 \$/QALY) i nieefektywny w porównaniu z chemioterapią i bewacyzumabem. W publikacji Barrington 2022 porównywano się z chemioterapią z bewacyzumabem oraz rozdzielono zastosowanie chemioterapii i pembrolizumabu z lub bez bewacyzumabu. Analiza Shi 2022 odnosi się do kosztów leków z perspektywy płatnika w USA oraz nie korzysta z bezpośrednich danych pacjentów z badania KEYNOTE-826.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMBR+SoC w miejsce SoC jest [redacted], z perspektywy NFZ (tożsamą z wspólną) oraz niezależne od uwzględnienia RSS.

Oszacowany ICUR dla porównania PEMBR+SoC vs SoC wyniósł [redacted] w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS. Wartość uwzględniająca zaproponowany instrument dzielenia ryzyka znajduje się [redacted] j proggu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Wynik analizy nieuwzględniający RSS znajduje się [redacted] proggu opłacalności

Wyniki AE wnioskodawcy są oparte ekstrapolacji wyników badania KEYNOTE-826 dla mediany okresu obserwacji wynoszącym 39,1 miesiąca (data odcięcia danych: październik 2022 r.) pochodzących z publikacji Monk 2023.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted].

Wykonana scenariuszowa analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przyjęcie [redacted]

³ 190 380 zł/QALY

Istotnym ograniczeniem AE był brak ogólnopolskich źródeł danych pozwalających na określenie rozkładów stosowanej chemioterapii w ramach leczenia I linii przetrwałego, nawrotowego i przerzutowego raka szyjki macicy. Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wykorzystał dane dotyczące rozkładu [redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było: „oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji preparatu Keytruda (pembrolizumab) 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 i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową. Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda stosowanym w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub paklitakselem i karboplatyną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej tj. paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu”.

AWB wnioskodawcy zostało przeprowadzone w 2 letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2024-2025. Lek ma być refundowany w ramach nowego programu lekowego. Jego finansowanie ma się odbywać w ramach istniejącej grupy limitowej: „1143.0, Pembrolizumab”.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono, iż osoby z populacji docelowej są leczone schematami chemioterapii tj. paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, co wiąże się z generowaniem kosztów leków, podania leków, monitorowania leczenia, kolejnej linii leczenia i leczenia zdarzeń niepożądanych. Wnioskowana technologia medyczna nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono dodanie refundacji wnioskowanej technologii lekowej, w ramach programu lekowego. Pacjenci z populacji docelowej są do niego stopniowo włączani i przejmują udziały dotychczasowych schematów terapii.

W scenariuszu istniejącym i nowym analizowano 3 warianty: podstawowy, minimalny oraz maksymalny. Warianty różniły się liczebnością populacji wynikającą z [redacted]

W AWB wnioskodawcy przyjęto, iż [redacted]

W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości dla 3 parametrów: liczby populacji docelowej, czasu leczenia wnioskowaną technologią medyczną oraz intensywności dawek wszystkich leków.

W AWB wnioskodawcy przedstawiono wyniki z i bez uwzględnienia RSS.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W AWB wnioskodawcy przyjęto założenie, iż roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją będzie tożsama z populacją docelową.

W trakcie szacowania liczebności populacji docelowej w AWB wnioskodawcy, uwzględniono kryteria włączenia do przedmiotowego programu lekowego. Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym została oszacowana na podstawie następujących parametrów:

- przetrwały, nawrotowy lub z przerzutami rak szyjki macicy;
- kwalifikowanie się do chemioterapii, ale nie kwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej chemioterapii;

- stopień sprawności wg skali ECOG 0-1;
- ekspresja PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej.

W podstawowym wariancie AWB wnioskodawcy szacunki dotyczące epidemiologii raka szyjki macicy w populacji polskiej przyjęto w oparciu o dane KRN dotyczące zgonów na raka szyjki macicy z roku 2019. Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano: „Założono, że chora aby umrzeć z powodu raka szyjki macicy musi być w jednym ze stanów „zaawansowanych” tzn. musi mieć przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy. Liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy jest zatem tożsama z liczbą pacjentek z przerzutowym, przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy. Szacowanie populacji docelowej w oparciu o liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy niweluje kolejną niepewność związaną z rozkładem pacjentek między stopnie zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania, a także niepewność związaną z odsetkami pacjentek z nawrotem, wznową lub przerzutami odległymi”.

Wnioskodawca przeanalizował dostępne dane dotyczące zapadalności na oceniany problem zdrowotny (m.in.: KRN, MPZ, ICO), jednak uznał że są niespójne. Szacowanie wielkości populacji docelowej w oparciu o dane KRN dotyczące zapadalności, uwzględniono w jednym z wariantów analizy wrażliwości.

Rozkład pacjentek między stopnie zaawansowania raka szyjki macicy wg skali FIGO oszacowano na podstawie danych literaturowych (publikacja Quinn 2006).

Odsetek pacjentek kwalifikujących się do chemioterapii, ale niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii został oszacowany na podstawie danych z AWB dla leku Avastin – które zostały uzyskane w wyniku przeprowadzonego badania ankietowego obejmującego trzech klinicystów.

Odsetek pacjentek w stanie ogólnym ECOG 0-1 również został oszacowany na podstawie danych z AWB dla leku Avastin – obliczono średnią wartość na podstawie 5 odnalezionych badań (Papadimitriou 2000, Pectasides 2009, Perez-Regadera 2011, Serkies 2006, Tinker 2005).

Odsetek pacjentek testowanych w kierunku ekspresji PD-L1 został oszacowany na podstawie [redacted]. Odsetek pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej ustalono na poziomie raportowanym [redacted].

Tabela 32. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Liczba zgonów z powodu CC (tożsame z liczbą pacjentek z rakiem szyjki macicy przerzutowym, przetrwałym lub nawrotowym)	1569	1569	KRN 2019
Rozkład pacjentek między stopnie zaawansowania FIGO			
% pacjentek w stadium I-IVA	91,9%		BIA Avastin 2020, Quinn 2006
Liczba pacjentek	1442	1442	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
% pacjentek w stadium IVB	8,1%		BIA Avastin 2020, Quinn 2006
Liczba pacjentek	127	127	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Rozkład pacjentek niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, kwalifikujących się do chemioterapii			
% w stadium I-IVA	56,7%		BIA Avastin 2020 (na podstawie opinii ekspertów)
Liczba pacjentek	818	818	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
% w stadium IVB	65,0%		BIA Avastin 2020 (na podstawie opinii ekspertów)
Liczba pacjentek	83	83	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Suma pacjentek w stadium I-IVA i IVB niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, kwalifikujących się do chemioterapii	900	900	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
% pacjentek z ECOG 0-1	75,1%		BIA Avastin 2020 (na podstawie przeglądu badań)
Liczba pacjentek z ECOG 0-1	676	676	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
% pacjentek testowanych pod kątem ekspresji PD-L1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentek testowanych pod kątem ekspresji PD-L1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
% raków szyjki macicy z PD-L1 CPS ≥ 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Liczba pacjentek z PD-L1 CPS≥1			oszacowanie na podstawie powyższych założeń

Udziały

W AWB wnioskodawcy przyjęto, iż

Koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono koszty różnicujące porównywane technologie lekowe, obejmujące:

- koszty leków,
- koszty podania poszczególnych leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania w PL,
- koszty monitorowania poza PL,
- koszty zdarzeń niepożądanych,
- koszty w kolejnej linii leczenia.

Koszty w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy oszacowano w taki sam sposób jak w AE wnioskodawcy (patrz rozdz. 5.1.2 AWA).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min; max)	II rok (min; max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [tys. PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [tys. PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

W scenariuszu istniejącym, wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą

Koszty całkowite dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [redacted] stanowią koszty samego pembrolizumabu. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu wyniosą z RSS: [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

Koszty całkowite dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym bez RSS wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [redacted] stanowią koszty samego pembrolizumabu. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu wyniosą bez RSS: [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W trakcie ustalania liczebności populacji uwzględniono szeroki zakres danych z dostępnych źródeł obejmujących dane epidemiologiczne, publikacje naukowe oraz [redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy – zgodnie z wytycznymi HTA 2016
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził konieczne aktualizacje w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca założył, iż tempo przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię medyczną będzie uzależnione od [redacted]. Jako uzasadnienie wskazano dotychczasowe doświadczenie przy prowadzeniu do refundacji tego typu technologii [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana wielkość dostaw pokrywa zużycie wynikające z oszacowań AWB wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 3 parametrów.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

„Ograniczeniem analizy jest brak wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności i chorobowości raka szyjki macicy w Polsce, stąd liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy na podstawie danych KRN. Ostatnie dane KRN pochodzą z 2020 roku. Rok 2020 był pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło znacząco wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Z uwagi na pandemię COVID-19 i dług zdrowotny nie założono spadku umieralności. W związku z powyższym w obliczeniach przyjęto liczbę zgonów raportowanych w 2019 roku. Nie odnaleziono aktualnych i specyficznych dla Polski danych względem parametrów dotyczących: rozkładu pacjentek między

stopnie zaawansowania raka szyjki macicy wg skali FIGO, odsetka pacjentek kwalifikujących się do chemioterapii, ale nie kwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, czy odsetka pacjentek w stanie ogólnym ECOG 0-1, a dane światowe mogą nie odzwierciedlać specyfiki systemu ochrony zdrowia w Polsce. Finalnie zdecydowano się na przyjęcie założeń, które pochodziły z ostatnio ocenianej analizy wpływu na budżet w leczeniu chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (BIA Avastin 2020). Założenia w BIA Avastin nie były poddawane krytyce w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA). Do niepewnych parametrów w oszacowaniu populacji docelowej należą również częstość testowania w kierunku ekspresji PD-L1 oraz odsetek pacjentek wykazujących ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1 .

. Ze względu na niepewność ww.. założeń zostały one przetestowane w ramach analizy scenariuszowej (scenariusz minimalny oraz maksymalny), jak też w ramach analizy wrażliwości.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

Największym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących liczebności populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. W związku z dużymi rozbieżnościami opublikowanych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowalności na raka szyjki macicy, jako punkt wyjścia przy oszacowaniach AWB wnioskodawcy uwzględniono dane dotyczące śmiertelności pacjentek z populacji docelowej.

Wnioskodawca założył w AWB, iż . Jako uzasadnienie wskazano dotychczasowe doświadczenie przy prowadzeniu do refundacji tego typu technologii .

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy testowano zmienność następujących parametrów:

- liczebność populacji docelowej, którą oszacowano w oparciu o dane dotyczące zachorowalności na raka szyjki macicy w Polsce (scenariusz A),
- czas leczenia produktem leczniczym Keytruda (scenariusz B),
- intensywność dawek pembrolizumabu, paklitakselu, cisplatyny, karboplatyny i bewacyzumabu (scenariusz C).

Szczegółowe założenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Zestawienie zmiennych testowanych w ramach analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy.

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Uzasadnienie zmienności
A	Liczebność populacji docelowej	Liczebność populacji oszacowano w oparciu o liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy raportowaną przez KRN na 2019 rok	Liczebność populacji oszacowano w oparciu o zachorowalność na raka szyjki macicy raportowaną przez KRN na 2019 rok	Zastosowanie mniej konserwatywnego podejścia uwzględniającego zamiast liczby zgonów dane dot. zachorowalności na raka szyjki macicy.
B	Czas leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez	Czas leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez przyjęto na podstawie przebiegu krzywej ToT,	Czas leczenia pembrolizumabem przyjęto jako równy 52 tygodnie (1 rok), co daje ok. 17 cykli leczenia (zmiana na 52 tygodnie dotyczy również bewacyzumabu, dla którego przyjęto analogiczny	Konserwatywne założenie o rocznym okresie leczenia preparatem Keytruda®.

			jak dla pembrolizumabu czas leczenia).	
C	Intensywność dawki leków	Uwzględniono intensywność poszczególnych z badania KEYNOTE-826.	średnią dawkę leków i średnią intensywność dawki przyjęto na poziomie 100% dla każdego z analizowanych leków.	Konserwatywne założenie o intensywności dawki leków na poziomie 100%.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości AWB z uwzględnieniem RSS wykazały, iż zmiana założeń w zakresie liczebności populacji spowoduje [redacted] [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy względem scenariusza podstawowego analizy. Zmiana założeń dotyczących czasu leczenia pembrolizumabem z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez z [redacted] na 52 tygodnie spowoduje [redacted] zarówno w I jak i II roku analizy względem scenariusza podstawowego. Z kolei zmiana założenia dotyczącego intensywności dawki (brak uwzględnienia różnych intensywności dawek analizowanych leków) i przyjęcie intensywność dawki wszystkich analizowanych leków na 100% spowoduje [redacted] zarówno w I jak i II roku analizy względem scenariusza podstawowego. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Koszty inkrementalne obliczone w ramach analizy wrażliwości AWB z uwzględnieniem RSS w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ

Scenariusz analizy	I rok [tys. PLN]	Zmiana vs. scenariusz podstawowy	II rok [tys. PLN]	Zmiana vs. scenariusz podstawowy
Scenariusz podstawowy	[redacted]		[redacted]	
A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W trakcie prac nad niniejszą AWA otrzymano jedną opinię eksperta klinicznego, w której przedstawił własne oszacowanie, dotyczące liczebności populacji docelowej. W opinii dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż liczebność populacji docelowej oszacowano ~1600 pacjentek rocznie.

Tabela 38. Koszty inkrementalne obliczone w ramach obliczeń własnych z uwzględnieniem RSS w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ

Scenariusz analizy	I rok [tys. PLN]	II rok [tys. PLN]
Scenariusz podstawowy	[redacted]	[redacted]
dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż	[redacted]	[redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przyjął, że pembrolizumab, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowany w ramach Programu Lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej. Głównym ograniczeniem BIA był brak dla polskiej populacji, wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na raka szyjki macicy, pozwalających na oszacowanie populacji docelowej.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie zakładające redukcję ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego). W AR wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla leku: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wybór substancji uwzględniał termin wygaśnięcia praw ochrony patentowej.

„Wymienione leki są stosowane w ramach programu lekowego, w związku z czym są re-fundowane w 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tych leków spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, który mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej tych leków”

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert nie zgłosił żadnych uwag do programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu leczenia raka szyjki macicy 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 – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.01.2024 przy zastosowaniu słów kluczowych: keytruda, pembrolizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (NICE 2023, SMC 2023, CADTH 2022, G-BA 2023, HAS 2022, PBAC 2022). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej, wykazaną w ramach badań klinicznych. W 2 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Odnaleziono również dokument AWMSG 2022, w którym wskazano iż właściwa jest ocena przedstawiona w rekomendacji NICE 2023. Dodatkowo odnaleziono również dokument NCPE 2023, w którym wskazano, iż na podstawie tzw. rapid review, NCPE rekomenduje przeprowadzenie pełnej oceny technologii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla Keytruda (pembrolizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023 (wielka Brytania)	Leczenie przetrwałego, nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy u dorosłych z ekspresją PD-L1 i z CPS ≥ 1	Rekomendacja pozytywna - warunkowa. 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 w porównaniu ze standardowym leczeniem. Wskazano także, że stosowanie pembrolizumabu wiązało się z możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi. Jako warunki refundacji wskazano: <ul style="list-style-type: none"> • leczenie pembrolizumabem należy przerwać po 2 latach terapii, lub wcześniej (jeżeli wystąpiła progresja choroby); • pembrolizumab będzie finansowany zgodnie z „commercial arrangements”.
CADTH 2022 (Kanada)	Leczenie dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których guz wykazuje ekspresję PD-L1 (CPS ≥ 1), potwierdzoną zwalidowanym testem	Rekomendacja pozytywna - warunkowa Organizacja powołała 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. Jako warunki refundacji wskazano: <p><u>Początek terapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stan choroby uniemożliwiający wdrożenie leczenia, prowadzącego do pełnego wyzdrowienia (ang. „tumour not amenable to curative treatment”); • brak wcześniejszej terapii systemowej przerzutowego lub zaawansowanego raka szyjki macicy (z wyjątkiem pacjentów, którzy otrzymali jednocześnie cisplatynę z radioterapią, z zamiarem wyleczenia); • pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii z lub bez bewacyzumabu; • dobry stan ogólny pacjenta; • ekspresja PD-L1 potwierdzona zwalidowanym testem; • brak aktywnych przerzutów w CUN; <p><u>Przerwanie terapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby; • wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności terapii;

		<ul style="list-style-type: none"> • refundacja powinna trwać nie dłużej niż: 103 tyg. (pacjenci otrzymujący PEMBR co 3 tyg.) lub 108 tyg. (pacjenci otrzymujący PEMBR co 6 tyg.). Dotyczy pacjentów u których nie przerwano terapii z powodu progresji choroby; <u>Zasady przepisywania terapii</u> • pembrolizumab powinien być przepisywany i podawany w onkologicznej placówce opieki zdrowotnej przez przeszkolony personel medyczny zaznajomiony z podawaniem chemioimmunoterapii; • Pembrolizumab musi być przepisywany w skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki platyny, z lub bez bewacyzumabeu; <u>Wycena terapii</u> • Należy obniżyć cenę pembrolizumabu;
SMC 2023 (Szkocja)	Leczenie przetrwałego, nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy u dorosłych z ekspresją PD-L1 i z CPS ≥ 1	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Jako uzasadnienie wskazano wyniki 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 ≥ 1, które były leczone pembrolizumabem.</p> <p>Leczenie pembrolizumabem powinno być przerywane po 2 latach trwania terapii.</p>
G-BA 2023 (Niemcy)	Leczenie przetrwałego, nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy u dorosłych z ekspresją PD-L1 i z CPS ≥ 1	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>G-BA odniósł się do korzyści wynikających z terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z placebo w skojarzeniu z chemioterapią.</p>
HAS 2022 (Francja)	Leczenie przetrwałego, nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy u dorosłych z ekspresją PD-L1 i z CPS ≥ 1	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>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.</p>
PBAC 2022	Leczenie przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego (stadium IVB) raka płaskonabłonkowego, gruczolakoraka i raka gruczolowo-płaskonabłonkowego szyjki macicy u pacjentek, u których guz wykazuje ekspresję PD-L1, a CPS ≥ 1	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>W rekomendacji wskazano, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zapewni znaczącą poprawę w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z standardową chemioterapią. Chociaż we zgłoszeniu refundacyjnym zaproponowano leczenie pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1, PBAC zauważył, że korzyści w zakresie przeżycia wykazano w pełnej populacji badanej i dlatego zalecił umieszczenie na liście bez ograniczeń w oparciu o status PD-L1.</p> <p>W rekomendacji wskazano również, iż pembrolizumab byłby opłacalny przy obniżeniu ceny.</p>
NCPE 2023 (Irlandia)	Leczenie przetrwałego, nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy u dorosłych z ekspresją PD-L1 i z CPS ≥ 1	<p>Na podstawie tzw. rapid review zakończonego w lipcu 2022 roku, NCPE rekomenduje przeprowadzenie pełnej oceny technologii.</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.11.2023, znak PLR.4500.1231.2023.24.MKO (data wpływu do AOTMiT 18.11.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, GTIN: 05901549325126

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.12.2023, znak OT.423.1.44.2023.3.KP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.01.2024 pismem znak OT.423.1.44.2023.9.KP z dnia 11.01.2024r.

Problem zdrowotny

Rak szyjki macicy (ang. cervical cancer) jest czwartym najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet na świecie (wg ICO 2023) oraz szóstym wśród kobiet w Polsce (trzecim najczęściej występującym wśród kobiet w wieku 15-44 lat), (wg ICO 2023pl). Dotyczy dolnej, wąskiej części macicy, a do jego rozwoju dochodzi w sytuacji, gdy zdrowe komórki macicy zmieniają się i rozwijają w sposób niekontrolowany. Nowotwór rozwija się na powierzchni komórek macicy, a z biegiem czasu może wnikać głębiej w macicę i sąsiadujące tkanki.

Rak szyjki macicy rozwija się powoli i może nie dawać żadnych objawów, natomiast dzięki badaniom cytologicznym możliwa jest diagnoza we wczesnym stadium choroby. W większości przypadków przyczyną nowotworu jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Według międzynarodowej klasyfikacji chorób, nowotwór złośliwy szyjki macicy oznaczany jest kodem ICD10-C53, zaś nowotwór macicy in situ kodem D06. W Polsce rocznie diagnozuje się około 3 862 nowych przypadków raka szyjki macicy. Około 2 137 kobiet rocznie umiera w Polsce na raka szyjki macicy (ICO 2023pl).

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako technologie alternatywne wskazano stosowanie kombinacji chemioterapii opartej na związkach platyny ± bewacyzumab. 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. 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. Powyższe schematy leczenia są zalecane przez najnowsze rekomendacje kliniczne, m.in: NCCN 2023 i ESGO 2023.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z terapią standardową, w porównaniu do terapii standardowej, oceniono na podstawie wyników z badania KEYNOTE-826.

Monk 2023b, publikacji Monk 2023c, [redacted] (mediana okresu obserwacji 39,1 msc.)

Przeżycie całkowite (OS)

Mediana przeżycia całkowitego była większa w grupie pacjentów przyjmujących PEMBR + SoC i wyniosła 28,6 msc. (95%CI: 22,1; 38,0) w porównaniu do 16,5 msc. (95%CI: 14,5; 20,0) w grupie pacjentów przyjmujących SoC.

Ryzyko zgonu było niższe o 40% w grupie pacjentek stosujących PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentek leczonych SoC [HR=0,60 (95%CI: 0,49; 0,74); p<0,001]. Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 75,5% w grupie interwencyjnej i 63,2% w grupie kontrolnej. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 53,5% w grupie interwencyjnej i 39,4% w grupie kontrolnej.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Mediana przeżycia wolnego od progresji wg badacza była większa w grupie pacjentów przyjmujących PEMBR + SoC i wyniosła 10,5 msc. (95%CI: 9,7;12,3) w porównaniu do 8,2 msc. (95%CI: 6,3; 8,5) w grupie pacjentów przyjmujących SoC.

Ryzyko zgonu lub progresji choroby było niższe o 42% w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej [HR=0,58 (95%CI: 0,47; 0,71); p<0,001]. Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 45,6% w grupie interwencyjnej i 33,7% w grupie kontrolnej. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 35,9% w grupie interwencyjnej i 18,8% w grupie kontrolnej.

Colombo 2021 (mediana okresu obserwacji 17,2 msc.)

Przeżycie całkowite (OS)

W grupie pacjentek stosujących pembrolizumab mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (95%CI: 19,8; nie osiągnięto). W grupie stosujących wyłącznie chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu mediana OS wyniosła 16,3 msc. (95%CI: 14,5; 19,4).

W grupie interwencyjnej zmarło 118 pacjentów (43,2%), a w grupie komparatora 154 pacjentów (56,0%). Ryzyko zgonu było niższe o 36% w grupie pacjentek stosujących PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentek leczonych SoC [HR=0,64 (95%CI: 0,50; 0,81); p<0,001]. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 53,0% w grupie interwencyjnej i 41,7% w grupie kontrolnej.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu KEYNOTE-826 PFS oceniano wg kryteriów RECIST 1.1 na 2 sposoby: przez badacza oraz na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia. PFS w badaniu zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze.

Mediana PFS zgodnie z oceną badacza była większa w grupie pacjentów stosujących PEMBR + SoC i wyniosła 10,4 msc. (95%CI: 9,7; 12,3) w porównaniu do 8,2 msc. (95%CI: 6,3; 8,5) w grupie pacjentów stosujących SoC. W grupie interwencyjnej nastąpiła progresja choroby lub zgon u 157 pacjentów (57,5%), a w grupie komparatora u 198 pacjentów (72,0%). Ryzyko wystąpienia progresji choroby było niższe o 38% w grupie pacjentek stosujących PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentek leczonych SoC [HR=0,62 (95%CI: 0,50; 0,77); p<0,001]. Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wyniósł 45,5% w grupie interwencyjnej i 34,1% w grupie kontrolnej.

Mediana PFS zgodnie z oceną BICR była większa w grupie pacjentów stosujących PEMBR + SoC i wyniosła 12,8 msc. (95%CI: 10,4; 20,6) w porównaniu do 8,3 msc. (95%CI: 7,7; 9,2) w grupie pacjentów stosujących SoC. Ryzyko wystąpienia progresji choroby było niższe o 40% w grupie pacjentek stosujących PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentek leczonych SoC [HR=0,60 (95%CI: 0,48; 0,75); p=brak danych].

Analiza bezpieczeństwa

U 99,3% pacjentek leczonych PEMBR + SoC i u 99,4% pacjentek stosujących SoC odnotowano wystąpienie dowolnego zdarzenia niepożądanego. W grupie interwencyjnej zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia [RR=1,09 (95%CI: 1,00; 1,18); p=0,045] oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym [RR=1,41 (95%CI: 1,12; 1,79); p=0,004].

Zgodnie z danymi odnalezionymi na stronie Clinical Trials, ciężkie AE w ramieniu interwencyjnym stwierdzono z częstością 51,14% (157/307), a w ramieniu kontrolnym z częstością 42,72% (132/309) [RR=1,20 (95%CI: 1,01; 1,42); p=0,037]. AE prowadzące do przerwania leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym w ramieniu interwencyjnym stwierdzono z częstością 40,72% (125/307), a w ramieniu kontrolnym z częstością 29,45% (91/309) [RR=1,38 (95%CI: 1,11; 1,72); p=0,004].

Dane dla przedłużonej obserwacji pacjentek z badania KEYNOTE-826 zostały przedstawione w postaci abstraktu konferencyjnego Monk 2023b. Wyniki bezpieczeństwa dotyczą całej populacji badania, niezależnie od ekspresji PD-L1 (pacjenci z ekspresją PD-L1 z CPS \geq 1 w tkance nowotworowej stanowili 89% populacji badania). Zdarzenia niepożądane \geq 3. stopnia zaobserwowano u 82,4% pacjentek z grupy interwencyjnej i 75,4% pacjentek z grupy kontrolnej. Leczenie PEMBR + SoC w porównaniu do SoC wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia [RR=1,09 (95%CI: 1,01; 1,19); p=0,034].

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono CUA dla porównania PEMBR + SoC vs. SoC. Oszacowania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która w tym przypadku jest tożsama z perspektywą wspólną. W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił analizę ekonomiczną o dane z publikacji Monk 2023c - analizy finalnej badania KEYNOTE-826 z odcięciem przy medianie okresu obserwacji równej 39,1 miesiąca.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie PEMBR + SoC w miejsce SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania PEMBR + SoC vs SoC wyniósł [redacted] w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS. Wartość uwzględniająca zaproponowany instrument dzielenia ryzyka znajduje się [redacted] j proggu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Wynik analizy nieuwzględniający RSS znajduje się [redacted] proggu opłacalności.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted].

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badanie KEYNOTE-826 porównujące skuteczność kliniczną stosowania PEMBR + SoC względem SoC – brak aktywnego komparatora).

Głównym ograniczeniem AE był brak ogólnopolskich źródeł danych pozwalających na określenie rozkładów stosowanej chemioterapii w ramach leczenia I linii przetrwałego, nawrotowego i przerzutowego raka szyjki macicy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przyjął, że pembrolizumab, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowany w ramach Programu Lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej. W scenariuszu istniejącym, wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą [redacted].

Koszty całkowite dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym **z RSS** wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [redacted] stanowią koszty samego pembrolizumabu. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu wyniosą **z RSS**: [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

Koszty całkowite dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym **bez RSS** wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [redacted] stanowią koszty samego pembrolizumabu. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu wyniosą **bez RSS**: [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

Głównym ograniczeniem BIA był brak dla polskiej populacji, wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na raka szyjki macicy, pozwalających na oszacowanie populacji docelowej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (NICE 2023, SMC 2023, CADTH 2022, G-BA 2023, HAS 2022, PBAC 2022). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej, wykazaną w ramach badań klinicznych. W 2 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Odnaleziono również dokument AWMSG 2022, w którym wskazano iż właściwa jest ocena przedstawiona w rekomendacji NICE 2023. Dodatkowo odnaleziono również dokument NCPE 2023, w którym wskazano, iż na podstawie tzw. rapid review, NCPE rekomenduje przeprowadzenie pełnej oceny technologii.

⁴ 190 380 zł/QALY

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Barrington 2022	Barrington D. A., et al., Pembrolizumab with or without bevacizumab for recurrent or metastatic cervical cancer: A cost-effectiveness analysis, 2022
Colombo 2021	Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2021;385(20):1856-1867
Maiorano 2022	Maiorano, BA, Maiorano MFP, Ciardiello D et al. Beyond Platinum, ICIs in Meta-static Cervical Cancer: A Systematic Review. <i>Cancers (Basel)</i> 2022;14(23):5955
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. <i>Lancet Oncol.</i> 2023 Apr;24(4):392-402
Monk 2023b	Monk BJ, Colombo N, Tewari KS et al. KEYNOTE-826: Final overall survival results from a randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for first-line treatment of persis-tent, recurrent, or metastatic cervical cancer. <i>J Clin Oncol</i> 41 2023;suppl 16; abstr 5500
Monk 2023c	Monk BJ, Colombo N, Tewari KS et al. First-Line Pembrolizumab + Chemo-therapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Meta-static Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. <i>J Clin Oncol.</i> 2023;41(36):5505-5511. doi: 10.1200/JCO.23.00914. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37910822.
Schmidt 2022	Schmidt MW, Battista MJ, Schmidt M et al. Efficacy and Safety of Immunother-apy for Cervical Cancer-A Systematic Review of Clinical Trials. <i>Cancers (Basel)</i> 2022;14(2):441
Shi 2022	Shi Y., Chen J., et al., Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab for treatment of US patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer, 2022

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2022	Chuang L.T., Temin S., Berek J.S., Management and Care of Patients With Invasive Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline Rapid Recommendation Update, 2022
AWMSG 2022	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pembrolizumab-keytruda15/
CADTH 2022	https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0292%20Keytruda%20Cervical%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20(With%20Redactions)_Final.pdf
ESGO/ESTRO/ES P 2023	Cibula D., Raspollini M.R., Planchamp F., et al., Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*, <i>Int J Gynecol Cancer</i> 2023; 33: 649–666
G-BA 2023	https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-857/2023-02-02_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_D-845.pdf
HAS 2022	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/keytruda_141222_summary_ct19887.pdf
NCCN 2023	National Comprehensive Cancer Network, Cervical Cancer Version 1.2024 — September 20, 2023
NCI 2023	National Cancer Institute, Cervical Cancer Treatment (PDQ)—Health Professional Version, 2023 https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq
NCPE 2023	https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-for-persistent-recurrent-or-metastatic-cervical-cancer-hta-id-22041/
NICE 2023	https://www.nice.org.uk/guidance/ta939
PBAC 2022	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/pembrolizumab-cervical-cancer-psd-11-2022.pdf
SGO 2022	O’Cearbhaill R.E., Clark L., Eskander R.N, et al., Immunotherapy toxicities: An SGO clinical practice statement, 2022
SITC 2023	Disis M.L., Adams S.F., Bajpai J., et al., Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 2023;11:e006624. doi:10.1136/jitc-2022-006624, 2023

SMC 2023 <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7487/pembrolizumab-keytruda-final-jan-2023-amended-170123-for-website.pdf>

Pozostałe publikacje

ChPL Lek Keytruda Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (Data dostępu: 24.01.2024 r.)

Quinn 2006 Quinn MA, Benedet JL, Odicino F et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006;95 Suppl 1:S43-103

BIA Avastin 2020 HTA Consulting. Avastin (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2022

GLOBOCAN 2020 World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Cervix uteri, 2020

ICO 2023 ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, Human Papillomavirus and Related Diseases Report EUROPE, 2023

ICO 2023pl ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, Poland Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2023

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [redacted], Warszawa 2023
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [redacted], Warszawa 2023
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [redacted], Warszawa 2023
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [redacted], Warszawa 2023
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [redacted] Warszawa 2023
- Załącznik 6. Odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych - Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [redacted], Warszawa 2024
- Załącznik 7. Projekt Programu Lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”