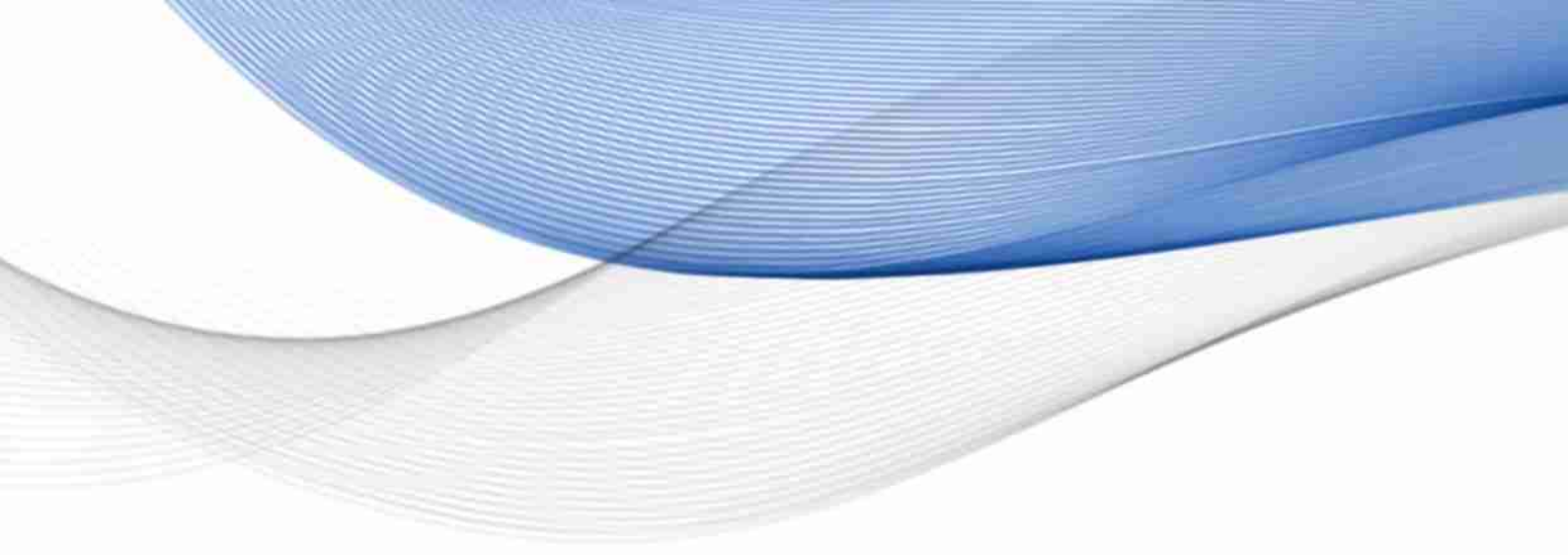




## **Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy**

Odpowiedź na pismo  
nr OT. 423.1.18.2025.7.DA

Warszawa, 2025

## Autorzy

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

## Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A  
01-517 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl  
<http://www.healthquest.pl>

## Spis treści

|                    |    |
|--------------------|----|
| Spis treści.....   | 3  |
| Uwaga 1.....       | 4  |
| Uwaga 2. ....      | 5  |
| Uwaga 3. ....      | 9  |
| Uwaga 4. ....      | 11 |
| Uwaga 5. ....      | 14 |
| Uwaga 6. ....      | 17 |
| Uwaga 7. ....      | 39 |
| Uwaga 8. ....      | 40 |
| Bibliografia ..... | 41 |

## Uwaga 1.

*„Analizy wnioskodawcy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji. W opisach wyników przedstawionych w AKL wnioskodawcy nie wskazano źródeł ich pochodzenia (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).”*

### Odpowiedź:

Wyniki głównej części analizy klinicznej oparto o dane z dwóch publikacji do badania KEYNOTE-A18 (Lorusso 2024a i Lorusso 2024b) oraz raportu EMA (EMA 2024). Dodatkowo przytoczono wyniki czterech badań wtórnych: Farajimakin 2024, Schmidt 2022, Zhang 2024 i Zhao 2024. W ramach rozdziału Dyskusja analizy klinicznej przywołano również badanie II fazy opisane w publikacji Duska 2020 i abstrakcie konferencyjnym Duska 2023 oraz badanie RWE Wang 2024. Dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji zamieszczono w aneksie Bibliografia analizy klinicznej (str. 91-93).

Publikacje wykorzystane w analizie klinicznej będą załączone do przesyłanych prac w celu weryfikacji wykorzystanych danych.

## Uwaga 2.

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

- a) Pignata S., Sukhin V., Colombo N., et al. Patient-Reported Outcomes From The Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled ENGOT-Cx11/GOG 3047/Keynote-A18 Study Of Pembrolizumab Plus Concurrent Chemoradiotherapy In Patients With High-Risk Locally Advanced Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2024;34(Suppl 1):A1-A613. DOI: 10.1136/ijgc-2024-ESGO.53.
- b) Xiang Y., Hasegawa K., Zhu H., et al. LB003/#1607 ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18: pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (LACC): results from interim analysis 2 for patients enrolled in Asia. *International Journal of Gynecological Cancer*, Volume 34, Supplement 3, 2024, Page A1, ISSN 1048-91X, <https://doi.org/10.1136/ijgc-2024-IGCS.1>.
- c) Randall L., Sukhin V., Colombo N., et al. Patient-reported outcomes from the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled ENGOT-cx11/GOG-A18 Study of pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy among patients with high-risk, locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, Volume 190, Supplement 1, 2024, Page S9, ISSN 0090-8258, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.07.020>.
- d) Duska L.R., Petroni G.R., Thaker P.H., et al. Update on safety and feasibility of the combination of pembrolizumab and pelvic chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *Cancer*. 2025 Feb 15;131(4):e35757. doi: 10.1002/cncr.35757.”

### Odpowiedź:

Odp. a) i c)

We wskazanych abstraktach konferencyjnych Pignata 2025 i Randal 2024 przedstawiono wyniki badania KEYNOTE-A18 w zakresie punktów końcowych raportowanych przez pacjentki (PROs, ang. *patient-reported outcomes*). Wyniki dotyczące jakości życia przedstawiono w oparciu o kwestionariusze: EORTC QLQ-C30, QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L VAS. W publikacji do badania KEYNOTE-A18 (Lorusso 2024a) przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia pacjentek oceniane wyłącznie za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, które zostały opisane w rozdziale Dyskusja analizy klinicznej. Zgodnie z założeniami autorów publikacji badania KEYNOTE-A18 PROs miały zostać uwzględnione w przyszłych raportach po przeprowadzeniu odpowiednich działań następczych. Niemniej jednak w związku z ukazaniem się wskazywanych abstraktów konferencyjnych dane te zostały poddane analizie.

Analiza PRO (*patient-reported outcomes*) obejmowała pacjentki z badania KEYNOTE-A18, które przyjęły co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia i miały co najmniej jedną ocenę w zakresie PRO po rozpoczęciu badania. Narzędzia PROs obejmowały kwestionariusz jakości życia pacjentów z nowotworami *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* EORTC QLQ-C30, kwestionariusz QLQ-C30 ukierunkowany na raka szyjki macicy dotyczący jakości życia pacjentów z nowotworami



*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer module* EORTC QLQ-CX24 oraz część kwestionariusza EQ-5D-5L, dotycząca jakości życia pacjentów tj. EQ-VAS. Kwestionariusze te wypełniane były przez pacjentki w każdym cyklu leczenia. Zmiany od początku badania do 36. tygodnia w zakresie globalnego stanu zdrowia (GHS/QoL) i funkcjonowania fizycznego oceniane za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 oraz chorobowo specyficznego modułu kwestionariusza EORTC dla kobiet z rakiem szyjki macicy EORTC QLQ-CX24 stanowiły drugorzędowe punkty końcowe badania. Pozostałe analizy w zakresie PROs stanowiły eksploracyjne punkty końcowe. Minimalna istotna różnica ustalona została na  $\geq 10$  punktów dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-CX24 oraz  $\geq 7$  dla EQ-5D-5L. Wyniki w zakresie oceny jakości życia były dostępne wyłącznie dla całej populacji badania KEYNOTE-A18 tj. dla wszystkich pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 oraz w stopniu IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi oraz wyłącznie w ramach 1. analizy pośredniej (mediana obserwacji 17,9 miesięcy).

Spośród 1060 pacjentek z populacji ITT badania, 1008 zostało włączonych do analiz w zakresie PRO (pembrolizumab+CCRT, n=502; placebo+CCRT, n=506). Wskaźniki ukończenia wypełniania kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 36. tygodniu wyniosły 62% w grupie pembrolizumabu i chemioradioterapii oraz 61% w grupie placebo i chemioradioterapii, a odpowiadające im wskaźniki zgodności wynosiły 96% dla obu grup. W obu ramionach badania wyniki w zakresie QLQ-C30 GHS/QoL i QLQ-C30 PF oraz EQ-5D-5L VAS uległy zmniejszeniu w odniesieniu do wartości wyjściowych zarejestrowanych na początku badania do odpowiednio 3. i 6. tygodnia leczenia, jednak poprawiły się w stosunku do wartości wyjściowych w tygodniu 12. i kolejnych tygodniach. Podobne odsetki pacjentek w obu ramionach leczenia uzyskały poprawę/stabilizację wyników w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (QLQ-C30 GHS/QoL) (75,7% w porównaniu z 75,3%), funkcjonowania fizycznego (QLQ-C30 PF) (76,5% w porównaniu z 76,5%), skali objawów QLQ-CX24 (84,7% w porównaniu z 85,1%) i EQ-5D-5L VAS (73,3% w porównaniu z 75,6%). Nie było klinicznie istotnych różnic między analizowanymi grupami w zakresie zmian wyników PRO od wartości zarejestrowanej na początku badania do 36. tygodnia leczenia tj. w zakresie QLQ-C30 GHS/QoL, QLQ-C30 PF, skali objawów QLQ CX24 czy EQ-5D-5L VAS (Tab. 1).

Podsumowując, wyniki badania wskazały, że **dodanie pembrolizumabu do chemioradioterapii nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia pacjentek z rakiem szyjki macicy.**

**Tab. 1. Wyniki dotyczące jakości życia pacjentek z badania KEYNOTE-A18 (Pignata 2024, Randal 2024).**

| Narzędzie do oceny PROs | Różnica między PEM+CCRT a CCRT w zakresie zmiany w punktacji PROs od początku badania do 36 tyg. LSM (95%CI) |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| QLQ-C30                 |                                                                                                              |
| GHS/QoL                 | 0,57 (-2,34; 3,49)                                                                                           |
| Funkcjonowanie fizyczne | 0,64 (-1,54; 2,82)                                                                                           |
| QLQ-CX24 skala objawów  | 0,54 (-1,02; 2,09)                                                                                           |
| EQ-5D-DL VAS            | -0,55 (-2,97; 1,86)                                                                                          |

CCRT - chemioradioterapia, LSM - średnia najmniejszych kwadratów, PEM - pembrolizumab, PRO - *patient-reported outcomes*

Odp. b)

We wskazywanym abstrakcie konferencyjnym Xiang 2024 przedstawiono wyniki badania KEYNOTE-A18 w subpopulacji azjatyckiej, obejmujące drugą analizę pośrednią (data odcięcia: 08.01.2024 r., mediana obserwacji: 29,9 mies.; IQR: 23,3; 34,3). Wyniki z drugiej analizy pośredniej dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pacjentek leczonych w ramach badania KEYNOTE-A18 zostały przedstawione w analizie klinicznej na podstawie pełnotekstowej publikacji Lorusso 2024b. Ponadto wyniki we wskazywanym abstrakcie konferencyjnym Xiang 2024 dotyczą wyłącznie subpopulacji azjatyckiej, co nie jest zgodne z założeniami analizy klinicznej. W analizie populację docelową stanowiły pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia - niezależnie od ich regionu zamieszkania. W związku z powyższym odstąpiono od włączenia abstraktu konferencyjnego Xiang 2024 do AKL.

Odp. d)

Wskazana publikacja Duska 2025 dotyczy otwartego badania klinicznego II fazy, obejmującego populację pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy, leczonych pembrolizumabem skojarzonym z chemioradioterapią. Badanie to nie spełnia kryteriów włączenia do analizy ze względu na to, że do badania włączano pacjentki z rakiem szyjki macicy w stopniu IB-IVA wg klasyfikacji FIGO z 2009 r. bez oddzielnych wyników dla populacji w stopniu III-IVA (wskazanie rejestracyjne i refundacyjne odnosi się do klasyfikacji FIGO z 2014 roku) oraz to, że schemat leczenia obejmował pembrolizumab w dawce 200 mg podawany po CRT lub równocześnie z CRT (zgodnie z PICO niniejszej analizy pembrolizumab należy podawać początkowo razem z CRT, a następnie w monoterapii). Niemniej jednak w analizie klinicznej w rozdziale Dyskusja zdecydowano się przedstawić najważniejsze wyniki analizowanego badania dotyczące stosowania pembrolizumabu z chemioradioterapią (CRT). Wyniki w analizie klinicznej przedstawiono w oparciu o publikację Duska 2020 (z danymi z datą odcięcia na kwiecień 2019 roku) oraz dane z abstraktu konferencyjnego opublikowanego w 2023 r. (Duska 2023). We wskazanej publikacji Duska 2025 przedstawiono finalne wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu z chemioradioterapią wśród pacjentek z nowozdiagnozowanym rakiem szyjki macicy.

Pacjentki w wyniku randomizacji 1:1 zostały przydzielone do jednego z dwóch ramion badania: pembrolizumab podawany po CRT lub pembrolizumab podawany równocześnie z CRT. Chemioterapię stanowiła cisplatyna podawana co tydzień w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> (maksymalna dawka 70 mg) przez łącznie 5 do 6 tygodni. Plan radioterapii obejmował radioterapię zewnętrzną z radioterapią z modulacją intensywności (IMRT) lub terapią łukową z modulacją objętościową i brachyterapię sterowaną obrazowo z trójwymiarowym planowaniem leczenia. Pembrolizumab w dawce 200 mg podawano w 30-minutowej infuzji dożylniej co 3 tygodnie przez 3 infuzje. W ramieniu 2. badania pembrolizumab podawano przed jakąkolwiek CRT danego dnia, najlepiej tego samego dnia, co infuzję cisplatyny. W ramieniu 1. infuzję pembrolizumabu rozpoczęto w tygodniu 9. (najlepiej 1. tydzień po zakończeniu CRT).

Wyniki finalnej analizy badania obejmowały 94 pacjentki z rakiem szyjki macicy w stopniu IB-IVA wg klasyfikacji FIGO z 2009 r., które włączone zostały do badania między kwietniem 2012 a marcem 2017 roku na terenie ośmiu ośrodków Stanów Zjednoczonych. Pacjentki

zostały poddane ocenie bezpieczeństwa zarówno krótkoterminowej jak i przedłużonej tj. co najmniej 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leczenia.

Wyniki badania wskazały, że toksyczność związana z leczeniem stopnia 2. lub wyższego wystąpiła u 90% (n=85) pacjentek. U 40 (43%) pacjentek wystąpiło co najmniej 1 AE 3. stopnia nasilenia, a u 22 (23%) co najmniej jedno AE 4. stopnia nasilenia. Ponad połowa zdarzeń niepożądanych 4. stopnia nasilenia była o podłożu hematologicznym (niedokrwistość, zmniejszona liczba limfocytów, neutropenia). Nie zgłoszono żadnych AE 5. stopnia nasilenia.

Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie po 12 tygodniach od zakończenia leczenia odnotowano u 40 spośród 46 pacjentek (87%) w ramieniu 1. i u 42 z 43 pacjentek (98%) w ramieniu 2. U sześciu pacjentek (13%) w ramieniu 1. i jednej pacjentki (2,3%) w ramieniu 2. zaobserwowano postęp choroby; pięć z tych nawrotów stanowiły zmiany odległe, obejmujące guzki w płucach i zajęcie węzłów chłonnych zaotrzewnowych poza polem zabiegowym. Odnotowano ogółem 13 zgonów, w tym osiem w ramieniu 1. i pięć w ramieniu 2. Siedem z 13 zgonów badacze uznali za związane z chorobą.

Wyniki badania **potwierdzają bezpieczeństwo i wykonalność dodawania pembrolizumabu do CRT miednicy jednocześnie lub sekwencyjnie**. Autorzy badania w podsumowaniu wskazują, że immunoterapię pembrolizumabem można bezpiecznie łączyć z chemioterapią uwrażliwiającą na promieniowanie miednicy w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy.



## Uwaga 3.

„Prośba o uzupełnienie AKL/ AE o następujące publikacje:

- a) Sukhin V., Salutari V., Lazzari R., et al. *Patient-Reported Outcomes With Pembrolizumab Plus Chemoradiotherapy For High-Risk, Locally Advanced Cervical Cancer: Interim Analysis 2 Results From The Randomised, Double-Blind, Phase 3 ENGOT-Cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 Study*. *International Journal of Gynecological Cancer*, Volume 35, Issue 2, Supplement 1, 2025, 101697, ISSN 1048-891X, <https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.101697>.
- b) Courtney P.T., Venkat P.S., Shih Y.T., et al. *Cost-Effectiveness of Pembrolizumab With Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer*. *JAMA Netw Open*. 2025 Mar 3;8(3):e250033. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.0033.”

Odpowiedź:

Odp. a)

We wskazanym abstrakcie konferencyjnym Sukhin 2025 przedstawiono wyniki badania KEYNOTE-A18 w zakresie punktów końcowych raportowanych przez pacjentki (PROs, ang. *patient-reported outcomes*). Wyniki dotyczące jakości życia przedstawiono w oparciu o kwestionariusze: EORTC QLQ-C30, QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L VAS. W ramach odpowiedzi na Uwagę 2. przedstawiono wyniki z dwóch innych abstraktów konferencyjnych (Pignata 2025, Randal 2024) dotyczące tych samych narzędzi do oceny jakości życia wśród pacjentek z rakiem szyjki macicy leczonych w ramach badania KEYNOTE-A18. We wskazanym abstrakcie Sukhin 2025 wyniki dotyczą jednak 2. analizy pośredniej, w przeciwieństwie do dwóch wspomnianych abstraktów odnoszących się wyłącznie do 1. analizy pośredniej.

Analiza PRO obejmowała pacjentki z badania KEYNOTE-A18, które przyjęły co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia i miały co najmniej jedną ocenę w zakresie PRO po rozpoczęciu badania. Minimalna istotna różnica ustalona została na  $\geq 10$  punktów dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-CX24 oraz  $\geq 7$  dla EQ-5D-5L. Wyniki w zakresie oceny jakości życia były dostępne wyłącznie dla całej populacji badania KEYNOTE-A18 tj. dla wszystkich pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 oraz w stopniu IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi w ramach 2. analizy pośredniej.

Spośród 1060 pacjentek z populacji ITT badania, 1009 zostało włączonych do analiz w zakresie PRO. Wyniki 2. analizy pośredniej wskazały, że w obu ramionach badania (pembrolizumab+CCRT i placebo+CCRT) odnotowano podobne odsetki pacjentek, które uzyskały poprawę/stabilizację wyników w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (QLQ-C30 GHS/QoL) (81,3% w porównaniu z 81,6%), funkcjonowania fizycznego (QLQ-C30 PF) (81,1% w porównaniu z 82,6%), skali objawów QLQ-CX24 (87,3% w porównaniu z 89,3%) i EQ-5D-5L VAS (77,1% w porównaniu z 81,3%). Nie było klinicznie istotnych różnic między grupami w zakresie zmiany wyników PRO od wartości początkowej badania do 36. tygodnia. Wyniki przedstawiono w Tab. 2.

Podsumowując, wyniki 2. analizy pośredniej badania KEYNOTE-A18 wskazały, że  **dodanie pembrolizumabu do chemioradioterapii wiązało się z podobnymi zmianami w zakresie PRO jak przy stosowaniu samej chemioradioterapii u pacjentek z rakiem szyjki macicy.**

**Tab. 2. Zmiany w zakresie PRO od początku trwania badania KEYNOTE-A18 do 36. tygodnia (Sukhin 2025).**

| Narzędzie do oceny PROs | Pembrolizumab-chemioradioterapia<br>LSM (95%CI) | Placebo-chemioradioterapia<br>LSM (95%CI) | Różnica między grupami leczenia |
|-------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|
| QLQ-C30                 |                                                 |                                           |                                 |
| GHS/QoL                 | 7,51 (5,30; 9,73)<br>(n=503)                    | 7,44 (5,23; 9,66)<br>(n=506)              | 0,07 (-2,66; 2,80)              |
| Funkcjonowanie fizyczne | 2,74 (1,16; 4,33)<br>(n=503)                    | 2,07 (0,48; 3,65)<br>(n=506)              | 0,68 (-1,36; 2,71)              |
| QLQ-CX24 skala objawów  | -8,86 (-10,03; -7,69)<br>(n=503)                | -9,60 (-10,77; -8,43)<br>(n=504)          | 0,75 (-0,65; 2,15)              |
| EQ-5D-DL VAS            | 6,43 (4,61; 8,24)<br>(n=503)                    | 7,01 (5,20; 8,82)<br>(n=504)              | -0,59 (-2,81; 1,64)             |

LSM - średnia najmniejszych kwadratów, PRO - *patient-reported outcomes*

Odp. b)

W analizie Courtney 2025 porównywano efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu z chemioradioterapią z efektywnością kosztową samej chemioradioterapii w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy. W analizie wykorzystano czterostanowy model Markova (I i II linia przed progresją - 2 stany, stan po progresji, zgon), w którym prawdopodobieństwa przejść opierały się na wynikach klinicznych badania KEYNOTE-A18. Zaimplementowano 3% dyskontowanie dla kosztów i efektów. Czas leczenia pembrolizumabem w modelu pokrywał się z medianą czasu leczenia badania KEYNOTE-A18. W Tab. 4 przytoczono wyniki analizy, który wskazują że zastosowanie pembrolizumabu nie jest efektywne kosztowo względem obowiązującego progu efektywności (\$100,000/QALY). Zasadniczy wpływ na uzyskane wyniki ma długość terapii pembrolizumabem.

**Tab. 3. Metodyka analizy ekonomicznej (Courtney 2025).**

| Kod publikacji | Kraj | Sponsor | Model                        | Komparator         | Horyzont czasowy                  | Dyskontowanie        |
|----------------|------|---------|------------------------------|--------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Courtney 2025  | USA  | bd      | Model Markova (cztery stany) | Chemioradioterapia | 50 lat (utożsamiany z dożywotnim) | 3% (koszty i efekty) |

**Tab. 4. Wyniki analizy ekonomicznej (Courtney 2025).**

| Kod publikacji                                                                                                                                                                                 | Perspektywa analizy | ICUR<br>(zł*/QALY)                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------|
| Courtney 2025                                                                                                                                                                                  | Płatnika, społeczna | p. płatnika: \$183,400/QALY<br>(688 924 zł/QALY)  |
|                                                                                                                                                                                                |                     | p. społeczna: \$199,100/QALY<br>(747 899 zł/QALY) |
| * koszt w PLN określony na podstawie średniego kursu (1 USD = 3,7564 zł) w dniu 14.04.2025 opublikowanym na stronie Narodowego Banku Polskiego <a href="https://nbp.pl/">https://nbp.pl/</a> ; |                     |                                                   |



## Uwaga 4.

„AKL wnioskodawcy nie zawiera pełnego opisu kryteriów włączenia i wyłączenia z badania KEYNOTE-A18 (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia).”

### Odpowiedź:

Pełny opis kryteriów włączenia i wykluczenia z badania KEYNOTE-A18 przedstawiono w Tab. 5. Zestawienie tych kryteriów opracowano na podstawie głównej publikacji do badania KEYNOTE-A18 (Lorusso 2024a) oraz protokołu do badania, odnosząc się do wszystkich zapisów zawartych w obu dokumentach dotyczących kwalifikacji uczestników.

**Tab. 5. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego KEYNOTE-A18 zakwalifikowanego do analizy klinicznej.**

| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>- miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy wysokiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. w stadium IB2-IIIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi, spełniający kryteria dla węzła chłonnego miednicy LUB okołoaortalnego węzła chłonnego tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zajęcie węzłów chłonnych miednicy według jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>- histopatologiczne, potwierdzone biopsją zajęcie węzłów miednicy lub</li> <li>- 2 lub więcej zajętych węzłów miednicy w badaniu MRI lub TK (<math>\geq 1,5</math> cm najkrótszego wymiaru), lub</li> <li>- 2 lub więcej zajętych węzłów miednicy w badaniu PET/TK z SUV <math>\geq 2,5</math> LUB</li> </ul> </li> <li>- zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych według jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>- histopatologiczne, potwierdzone biopsją zajęcie węzłów okołoaortalnych lub</li> <li>- 1 lub więcej zajętych węzłów okołoaortalnych w MRI lub TK (<math>\geq 1,5</math> cm w najkrótszym wymiarze) lub</li> <li>- 1 lub więcej zajętych węzłów okołoaortalnych w PET/TK z SUV <math>\geq 2,5</math> LUB</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>b. w stadium III-IVA wg FIGO 2014 (choroba z zajętymi lub nie węzłami chłonnymi);</li> </ul> </li> <li>- potwierdzony histologicznie rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak lub rak gruczolowo-płaskonabłonkowy szyjki macicy;</li> <li>- brak wcześniejszego leczenia terapią systemową, immunoterapią, nie poddanie się wcześniej żadnej radykalnej operacji czy radioterapii (dozwolone jest wcześniejsze przeprowadzenie zabiegu</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- inne typy histologiczne raka niż rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak lub rak gruczolowo-płaskonabłonkowy szyjki macicy (np. mięsak, rak drobnokomórkowy z różnicowaniem neuroendokrynnym, rak nie nabłonkowy);</li> <li>- stadium IVB wg klasyfikacji FIGO 2014;</li> <li>- poddanie się uprzednio histerektomii, zdefiniowanej jako usunięcie całej macicy lub zaplanowana histerektomia jako część początkowej terapii raka szyjki macicy (pacjentki, które przeszły częściową histerektomię z przyczyn innych niż rak szyjki macicy, kwalifikują się do udziału w badaniu);</li> <li>- obustronne wodonercze, z wyjątkiem sytuacji w której przynajmniej po jednej stronie zastosowano stent lub wytworzono nefrostomię;</li> <li>- anatomia lub geometria guza lub inne przyczyny lub przeciwwskazania, które nie pozwalają na leczenie brachyterapią wewnątrznaczajową lub kombinacją brachyterapii wewnątrznaczajowej i śródmiąższowej;</li> <li>- przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki interwencji;</li> <li>- przyjęcie leczenia ogólnoustrojowego środkami immunostymulującymi, takimi jak szczepionki bakteryjne lub wirusowe, czynniki stymulujące kolonie, interferony, interleukiny i szczepionki skojarzone w ciągu 6 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku (w zależności od tego, który okres jest krótszy) przed 1. dniem 1. cyklu;</li> <li>- wcześniejsze leczenie lekiem przeciwko PD-1, przeciwko PD-L1 lub przeciwko PD-L2 lub lekiem skierowanym na inny stymulujący</li> </ul> |



| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>operacyjnego w przypadku zlokalizowanego guza szyjki macicy);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stan sprawności 0-1 według skali ECOG w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanej interwencji;</li> <li>- obecność zmian możliwych do oceny radiograficznej, mierzalnych lub niemierzalnych zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych RECIST 1.1, na podstawie oceny badacza/radiologa;</li> <li>- dostarczanie próbki tkanki guza pobranej z biopsji rdzeniowej, nacięciowej lub wycinającej;</li> <li>- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>- odpowiednie funkcje narządów, zdefiniowane poniżej (próbki muszą zostać pobrane w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem stosowania interwencji):</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hematologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bezwzględna liczba neutrofili (ANC) <math>\geq 1500/\mu\text{L}</math>,</li> <li>- płytki krwi <math>\geq 100\ 000/\mu\text{L}</math>,</li> <li>- hemoglobina <math>\geq 9,0\text{ g/dL}</math> lub <math>\geq 5,6\text{ mmol/L}^*</math>,</li> </ul> </li> <li>- wskaźniki nerek: <ul style="list-style-type: none"> <li>- kreatynina <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> lub</li> <li>- zmierzony lub obliczony** klirens kreatyniny (GFR można również stosować zamiast kreatyniny lub CrCl) <math>\geq 50\text{ mL/min}</math> dla uczestnika z poziomem kreatyniny <math>&gt; 1,5 \times \text{ULN}</math>,</li> </ul> </li> <li>- wskaźniki czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bilirubina całkowita <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> lub bilirubina bezpośrednia <math>\leq \text{ULN}</math> dla pacjentów z bilirubiną całkowitą <math>&gt; 1,5 \times \text{ULN}</math>,</li> <li>- AST (SGOT) i ALT (SGPT) <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>,</li> </ul> </li> <li>- wskaźniki koagulogramu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) LUB czas protrombinowy (PT) <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>, chyba że uczestnik otrzymuje leczenie przeciwzakrzepowe, pod warunkiem że PT lub PTT mieści się w zakresie terapeutycznym zamierzonego stosowania leków przeciwzakrzepowych</li> <li>- czas częściowej trombotoplastyny po aktywacji (aPTT) <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>, chyba że uczestnik otrzymuje leczenie przeciwzakrzepowe, pod warunkiem że PT lub PTT mieści się w zakresie terapeutycznym zamierzonego stosowania leków przeciwzakrzepowych.</li> </ul> </li> </ul> | <p>lub współhamujący receptor komórek T (np. CTLA-4, OX-40, CD137);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- otrzymywanie wcześniej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym leki eksperymentalne, w ciągu 4 tygodni przed randomizacją;</li> <li>- obecne uczestnictwo lub wcześniejsze uczestniczenie w badaniu interwencji badanej w ciągu 4 tygodni przed randomizacją (uczestnicy, którzy weszli do fazy obserwacji interwencji badanej, mogą wziąć udział w badaniu pod warunkiem, że od podania ostatniej dawki poprzedniego leku badanego minęły 4 tygodnie);</li> <li>- przeciwwskazania do stosowania cisplatyny;</li> <li>- niedobór odporności lub otrzymywanie przewlekłej ogólnoustrojowej terapii sterydowej (w dawkach przekraczających 10 mg na dobę w przeliczeniu na prednizon) lub jakąkolwiek inną formę terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego;</li> <li>- rozpoznanie innego nowotworu złośliwego, który postępuje lub wymagał aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 3 lat (uczestnicy z rakiem podstawnokomórkowym skóry, rakiem płaskonabłonkowym skóry lub rakiem in situ (np. rak piersi, rak szyjki macicy in situ), u których zastosowano terapię potencjalnie radykalną, nie są wykluczani);</li> <li>- ciężka nadwrażliwość (<math>\geq 3</math>. stopnia) na pembrolizumab i/lub na jakikolwiek produkt leczniczy podawany w badaniu;</li> <li>- aktywną chorobą autoimmunologiczną, która wymagała leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. z zastosowaniem środków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych). Terapia zastępcza (np. tyroksyna, insulina lub fizjologiczna terapia zastępcza kortykosteroidami w przypadku niewydolności nadnerczy lub przysadki) nie jest uważana za formę leczenia systemowego i jest dozwolona;</li> <li>- historia (niezakaźnego) zapalenia płuc, które wymagało stosowania sterydów lub obecne zapalenie płuc;</li> <li>- aktywna infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowego;</li> <li>- historia zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) (nie jest wymagane żadne badanie na obecność wirusa HIV, chyba że nakaże to lokalny organ ochrony zdrowia);</li> </ul> |

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (zdefiniowany jako HBsAg reaktywny) lub C ((zdefiniowany jako HCV RNA [jakościowo]) (nie jest wymagane badanie na wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, chyba że nakaże to lokalny organ ochrony zdrowia);</li> <li>- znana historia aktywnej gruźlicy (TB; <i>Bacillus tuberculosis</i>);</li> <li>- historia lub aktualne dowody jakiegokolwiek stanu, terapii, nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych lub innych okoliczności, które mogą zwiększać ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu lub stosowaniem interwencji badawczej lub mogą wpływać na interpretację wyników badania, a także, zdaniem badacza lub Sponsora, czyniłyby uczestnika nieodpowiednim do włączenia do tego badania;</li> <li>- znane zaburzenia psychiczne lub związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, które mogłyby utrudniać uczestnikowi współpracę w zakresie wymagań badania;</li> <li>- ciąża, karmienie piersią lub spodziewanie się dziecka w przewidywanym czasie trwania badania, począwszy od wizyty przesiewowej, przez 120 dni po podaniu ostatniej dawki pembrolizumabu lub placebo i 180 dni po zakończeniu chemioradioterapii;</li> <li>- przebyty allogeniczny przeszczep tkanki/narządu.</li> </ul> |

ALT (SGPT) - aminotransferaza alaninowa (transaminaza glutaminianowo-pirogronianowa w surowicy), AST (SGOT) - aminotransferaza asparaginianowa (transaminaza glutaminianowo-szczawiooctowa w surowicy), GFR - współczynnik filtracji kłębuszkowej, ULN - górna granica normy

\* kryteria muszą zostać spełnione w ciągu ostatnich 2 tygodni bez uzależnienia od erytropoetyny; przed randomizacją dozwolone jest podanie koncentratu krwinek czerwonych

\*\* klirens kreatyniny (CrCl) należy obliczyć zgodnie ze standardami obowiązującymi w danej placówce



## Uwaga 5.

*„Zwracamy się z uprzejmą prośbą o uzupełnienie AKL o następujące informacje:*

- a) charakterystykę populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014;*
- b) wyniki w zakresie PFS, OS, odpowiedź na leczenie w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, z uwzględnieniem podziału na cechy demograficzno-kliniczne, przedstawione w publikacji głównej z badania KEYNOTE-A18 (wiek, rasa, ECOG, rodzaj radioterapii, dawka radioterapii).”*

### Odpowiedź:

Populację badania KEYNOTE-A18 włączonego do analizy klinicznej, stanowiły dorosłe pacjentki z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka w stopniu IB2-IIB z zajętymi węzłami chłonnymi lub w stopniu III-IVA niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych. W analizie klinicznej wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w EMA i wnioskowanym wskazaniem. Pacjentki z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA stanowiły 56,4% (598 spośród 1060) populacji badania KEYNOTE-A18. Pozostałe pacjentki (44%) w momencie rozpoznania były w stadium IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi.

W raporcie EMA (*Assessment Report*) wskazano, że zawężenie wskazania rejestracyjnego w stosunku do populacji badania KEYNOTE-A18 wynika z mniejszej korzyści stosowania pembrolizumabu w początkowych stadiach choroby w porównaniu do stadiów bardziej zaawansowanych. Analiza wyników w zakresie OS, PFS i odpowiedzi na leczenie sugeruje, że korzystne wyniki głównie dotyczą pacjentek z rakiem w stadium III-IVA. Z racji tego, że badanie KEYNOTE-A18 nie było zaprojektowane do oceny efektów leczenia w poszczególnych podgrupach pacjentek i w związku z tym wielkość efektu we wnioskowanej podgrupie w III-IVA stopniu zaawansowania może być niepewna, to jednak ze względu na stratyfikację, podgrupa ta jest wystarczająco reprezentatywna, aby móc interpretować jej wyniki. Pacjenci z zajęciem węzłów chłonnych w stadium IB2-IIB według FIGO 2014 stanowili blisko połowę populacji ITT (44%). W stadium IB2-IIB FIGO 2014 korzyści ze stosowania pembrolizumabu są marginalne i mają wątpliwe znaczenie kliniczne, co wpływa na stosunek korzyści do ryzyka, który może się zmieniać w zależności od ryzyka nawrotu. Marginalna korzyść nie równoważy ryzyka i obciążenia związanego z dodaniem pembrolizumabu do chemioradioterapii (CCRT) oraz 2-letnim leczeniem podtrzymującym, szczególnie gdy część pacjentek może być już wyleczona samą CCRT. Mimo że działania niepożądane leków anty-PD(L)1 są kontrolowalne, zaobserwowano wyższą toksyczność w porównaniu do samej chemioradioterapii, w tym ryzyko śmiertelnych i długotrwałych działań niepożądanych. Podsumowując, u pacjentek z rakiem szyjki macicy z zajęciem węzłów chłonnych w stadium IB2-IIB wg FIGO 2014, stosunek korzyści do ryzyka wynikający ze stosowania pembrolizumabu z CCRT, a następnie kontynuowanego jako leczenie podtrzymujące w monoterapii, uznano za negatywny, stąd wskazanie ograniczono do wyższego stadium choroby tj. stadium III-IVA wg FIGO 2014.

W związku z tym, że badanie KEYNOTE-A18 nie było zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa wyłącznie w populacji pacjentek w III-IVA stopniu zaawansowania choroby wg FIGO 2014, a decyzja o rejestracji we wskazanych stadiach była podyktowana wynikami w subpopulacjach badania, nie zidentyfikowano żadnych źródeł danych, w których zostałyby przedstawione:

a) charakterystyka populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 wraz z podziałem na ramiona leczenia. Jedyne odnaleziono źródło tych informacji stanowiła Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda® (ChPL Keytruda), jednak dostępne dane odnosiły się do całej analizowanej subpopulacji badania tj. bez podziału na dwie grupy leczone. Dane te zostały przedstawione w AKL w podrozdziale 4.2.1.4.2. (str. 28-29),

b) wyniki w zakresie PFS, OS, odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, z uwzględnieniem podziału na cechy demograficzno-kliniczne, przedstawione w publikacji głównej z badania KEYNOTE-A18 (wiek, rasa, ECOG, rodzaj radioterapii, dawka radioterapii). Populacja w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 stanowiła jedną z analizowanych podgrup pacjentek w badaniu, stąd wnioskodawca nie jest w stanie dostarczyć danych o charakterystyce pacjentek w stopniu III-IVA zaawansowania. Jedynym źródłem danych, w którym odnaleziono wyniki dla subpopulacji pacjentek w III-IVA stopniu zaawansowania wg FIGO 2014 z uwzględnieniem podziału na cechy kliniczne był raport EMA (*Assessment Report*). W raporcie EMA przedstawiono wyniki w zakresie PFS i OS wśród pacjentek w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, z uwzględnieniem zajęcia węzłów chłonnych (zajęcie węzłów chłonnych dotyczyło 70% pacjentek w III-IV stopniu zaawansowania). Wyniki przedstawiono w Tab. 6.

**Tab. 6. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioradioterapią w porównaniu z samą chemioradioterapią w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA na podstawie wyników 2. analizy pośredniej badania KEYNOTE-A18, z uwzględnieniem zajęcia węzłów chłonnych (EMA 2024).**

| Punkt końcowy/populacja                                              | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=296) | Placebo-chemioradioterapia (N=305) | Porównanie, HR/RR (95% CI), p-value |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| PFS wg badacza                                                       |                                          |                                    |                                     |
| Populacja całkowita, liczba zdarzeń                                  | 79/296 (26,7%)                           | 125/305 (41,0%)                    | HR=0,57 (0,43; 0,76)                |
| Pacjenci z zajęciem węzłów chłonnych miednicy i/lub okołoaortalnych  | 63/213 (29,6%)                           | 94/212 (44,3%)                     | HR=0,57 (0,41; 0,79)                |
| Pacjenci bez zajęcia węzłów chłonnych miednicy i/lub okołoaortalnych | 16/83 (19,3%)                            | 31/93 (33,3%)                      | HR=0,53 (0,29; 0,97)                |
| OS wg badacza                                                        |                                          |                                    |                                     |
| Populacja całkowita, liczba zdarzeń                                  | 43/296 (14,5%)                           | 73/305 (23,9%)                     | HR=0,57 (0,39; 0,83)                |
| Pacjenci z zajęciem węzłów chłonnych miednicy i/lub okołoaortalnych  | 35/213 (16,4%)                           | 59/212 (27,8%)                     | HR=0,54 (0,35; 0,82)                |

|                                                                      |             |               |                      |
|----------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|----------------------|
| Pacjenci bez zajęcia węzłów chłonnych miednicy i/lub okołoaortalnych | 8/83 (9,6%) | 14/93 (15,1%) | HR=0,65 (0,27; 1,54) |
|----------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|----------------------|

OS - przeżycie ogólne, PFS -przeżycie wolne od progresji choroby



## Uwaga 6.

*„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku. W szczególności, w analizach wnioskodawcy nie uwzględniono danych z obowiązujących w momencie złożenia wniosku komunikatów NFZ (§ 3 Rozporządzenia):*

- a) Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2024 r. (<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8707.html>);*
- b) Prośba o aktualizację w zakresie Komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2025 r.;*
- c) Przy szacowaniu kosztów radioterapii, brachyterapii, podania leku, hospitalizacji, diagnostyki i monitorowania w PL/chemioterapii **nie uwzględniono wyceny za punkt**. Należy uwzględnić wyceny za punkt w oparciu o najbardziej aktualne umowy świadczeniodawców z NFZ oraz Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie Rekomendacji Nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej 100/2024 ZLC - Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT;*
- d) Prośba o uwzględnienie aktualnych wytycznych NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Cervical Cancer (Version 4.2025 – march 24, 2025).”*

### Odpowiedź:

Analizy zostały zaktualizowane biorąc pod uwagę aktualny komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2025 r. oraz obowiązujące zarządzenia Prezesa NFZ. Ponadto szacując koszty w analizach uwzględniono wyceny za punkt w oparciu o dane zawarte w Informatorze o Umowach NFZ (2025) oraz biorąc pod uwagę Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie Rekomendacji Nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej 100/2024 ZLC - Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT. Ponadto uwzględniono również najnowsze dane o wskaźniku cen towarów i usług konsumpcyjnych (2024).

Zaktualizowane wyniki analiz ekonomicznej oraz wpływu na budżet przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tab. 7. Zestawienie wyników analizy BIA dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (zaktualizowane).**

| Kategoria kosztów                       | Perspektywa NFZ (bez RSS) |        | Perspektywa NFZ (z RSS) |        |
|-----------------------------------------|---------------------------|--------|-------------------------|--------|
|                                         | I rok                     | II rok | I rok                   | II rok |
| <b>Scenariusz istniejący</b>            |                           |        |                         |        |
| <b>Koszty leków</b>                     |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| w tym pembrolizumab [zł]                | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty podania leków</b>             |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty radioterapii</b>              |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>    |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>     |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b> |                           |        |                         |        |

|                                         |  |  |  |  |
|-----------------------------------------|--|--|--|--|
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty sumaryczne</b>                |  |  |  |  |
| <b>Scenariusz nowy</b>                  |  |  |  |  |
| <b>Koszty leków</b>                     |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| w tym pembrolizumab [zł]                |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty podania leków</b>             |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty radioterapii</b>              |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>    |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>     |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b> |  |  |  |  |



|                                         |  |  |  |  |
|-----------------------------------------|--|--|--|--|
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty sumaryczne</b>                |  |  |  |  |
| <b>Koszty inkrementalne</b>             |  |  |  |  |
| <b>Koszty leków</b>                     |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| w tym pembrolizumab [zł]                |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty podania leków</b>             |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty radioterapia</b>              |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>    |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>     |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b> |  |  |  |  |

|                                         |  |  |  |  |
|-----------------------------------------|--|--|--|--|
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| Koszty sumaryczne                       |  |  |  |  |

Tab. 8. Zestawienie wyników analizy BIA dla wariantu minimalnego (zaktualizowane).

| Kategoria kosztów                       | Perspektywa NFZ (bez RSS) |        | Perspektywa NFZ (z RSS) |        |
|-----------------------------------------|---------------------------|--------|-------------------------|--------|
|                                         | I rok                     | II rok | I rok                   | II rok |
| <b>Scenariusz istniejący</b>            |                           |        |                         |        |
| <b>Koszty leków</b>                     |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |                           |        |                         |        |
| w tym pembrolizumab [zł]                |                           |        |                         |        |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |                           |        |                         |        |
| <b>Koszty podania leków</b>             |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |                           |        |                         |        |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |                           |        |                         |        |
| <b>Koszty radioterapii</b>              |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |                           |        |                         |        |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |                           |        |                         |        |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>    |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |                           |        |                         |        |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |                           |        |                         |        |

|                                         |   |   |   |   |
|-----------------------------------------|---|---|---|---|
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>     |   |   |   |   |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b> |   |   |   |   |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <b>Koszty sumaryczne</b>                | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <b>Scenariusz nowy</b>                  |   |   |   |   |
| <b>Koszty leków</b>                     |   |   |   |   |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| w tym pembrolizumab [zł]                | ■ | ■ | ■ | ■ |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <b>Koszty podania leków</b>             |   |   |   |   |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <b>Koszty radioterapii</b>              |   |   |   |   |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>    |   |   |   |   |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>     |   |   |   |   |

|                                         |  |  |  |  |
|-----------------------------------------|--|--|--|--|
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b> |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty sumaryczne</b>                |  |  |  |  |
| <b>Koszty inkrementalne</b>             |  |  |  |  |
| <b>Koszty leków</b>                     |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| w tym pembrolizumab [zł]                |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty podania leków</b>             |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty radioterapia</b>              |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>    |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>     |  |  |  |  |



|                                         |  |  |  |  |
|-----------------------------------------|--|--|--|--|
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b> |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty sumaryczne</b>                |  |  |  |  |

Tab. 9. Zestawienie wyników analizy BIA dla wariantu maksymalnego (zaktualizowane).

| Kategoria kosztów                       | Perspektywa NFZ (bez RSS) |        | Perspektywa NFZ (z RSS) |        |
|-----------------------------------------|---------------------------|--------|-------------------------|--------|
|                                         | I rok                     | II rok | I rok                   | II rok |
| <b>Scenariusz istniejący</b>            |                           |        |                         |        |
| <b>Koszty leków</b>                     |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |                           |        |                         |        |
| w tym pembrolizumab [zł]                |                           |        |                         |        |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |                           |        |                         |        |
| <b>Koszty podania leków</b>             |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |                           |        |                         |        |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |                           |        |                         |        |
| <b>Koszty radioterapii</b>              |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |                           |        |                         |        |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |                           |        |                         |        |

|                                         |   |   |   |   |
|-----------------------------------------|---|---|---|---|
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>    |   |   |   |   |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>     |   |   |   |   |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b> |   |   |   |   |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <b>Koszty sumaryczne</b>                | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <b>Scenariusz nowy</b>                  |   |   |   |   |
| <b>Koszty leków</b>                     |   |   |   |   |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| w tym pembrolizumab [zł]                | ■ | ■ | ■ | ■ |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <b>Koszty podania leków</b>             |   |   |   |   |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <b>Koszty radioterapii</b>              |   |   |   |   |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>    |   |   |   |   |

|                                         |  |  |  |  |
|-----------------------------------------|--|--|--|--|
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>     |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b> |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty sumaryczne</b>                |  |  |  |  |
| <b>Koszty inkrementalne</b>             |  |  |  |  |
| <b>Koszty leków</b>                     |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| w tym pembrolizumab [zł]                |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty podania leków</b>             |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty radioterapia</b>              |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>    |  |  |  |  |

|                                         |  |  |  |  |
|-----------------------------------------|--|--|--|--|
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>     |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b> |  |  |  |  |
| pembrolizumab + chemioradioterapia [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + radioterapia [zł]          |  |  |  |  |
| <b>Koszty sumaryczne</b>                |  |  |  |  |

**Tab. 10. Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ (zaktualizowane).**

| Scenariusz analizy    | I rok (zł) | Zmiana vs. scenariusz podstawowy | II rok (zł) | Zmiana vs. scenariusz podstawowy |
|-----------------------|------------|----------------------------------|-------------|----------------------------------|
| Scenariusz podstawowy |            |                                  |             |                                  |
| A                     |            | Spadek wydatków o 11%            |             | Spadek wydatków o 11%            |



**Tab. 11. Wyniki analizy ekonomicznej dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS.**

|                                     | Keytruda® + CRT | CRT | Różnica |
|-------------------------------------|-----------------|-----|---------|
| Koszt nabycia leków [zł]            |                 |     |         |
| w tym koszty pembrolizumabu [zł]    |                 |     |         |
| w tym koszty chemioterapii [zł]     |                 |     |         |
| w tym koszty radioterapii [zł]      |                 |     |         |
| Koszty podania [zł]                 |                 |     |         |
| Koszt monitorowania leczenia [zł]   |                 |     |         |
| Koszty kolejnej linii leczenia [zł] |                 |     |         |
| Koszt działań niepożądanych [zł]    |                 |     |         |
| Koszty opieki paliatywnej [zł]      |                 |     |         |
| Koszt całkowity [zł]                |                 |     |         |
| LYG                                 |                 |     |         |
| QALY                                |                 |     |         |
| ICUR [zł/QALY]                      |                 |     |         |

Tab. 12. Wyniki analizy ekonomicznej dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS.

|                                     | Keytruda® + CRT | CRT | Różnica |
|-------------------------------------|-----------------|-----|---------|
| Koszt nabycia leków [zł]            |                 |     |         |
| w tym koszty pembrolizumabu [zł]    |                 |     |         |
| w tym koszty chemioterapii [zł]     |                 |     |         |
| w tym koszty radioterapii [zł]      |                 |     |         |
| Koszty podania [zł]                 |                 |     |         |
| Koszt monitorowania leczenia [zł]   |                 |     |         |
| Koszty kolejnej linii leczenia [zł] |                 |     |         |
| Koszt działań niepożądanych [zł]    |                 |     |         |
| Koszty opieki paliatywnej [zł]      |                 |     |         |
| Koszt całkowity [zł]                |                 |     |         |
| LYG                                 |                 |     |         |
| QALY                                |                 |     |         |
| ICUR [zł/QALY]                      |                 |     |         |

Tab. 13. Wyniki analizy progowej: scenariusz podstawowy.

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

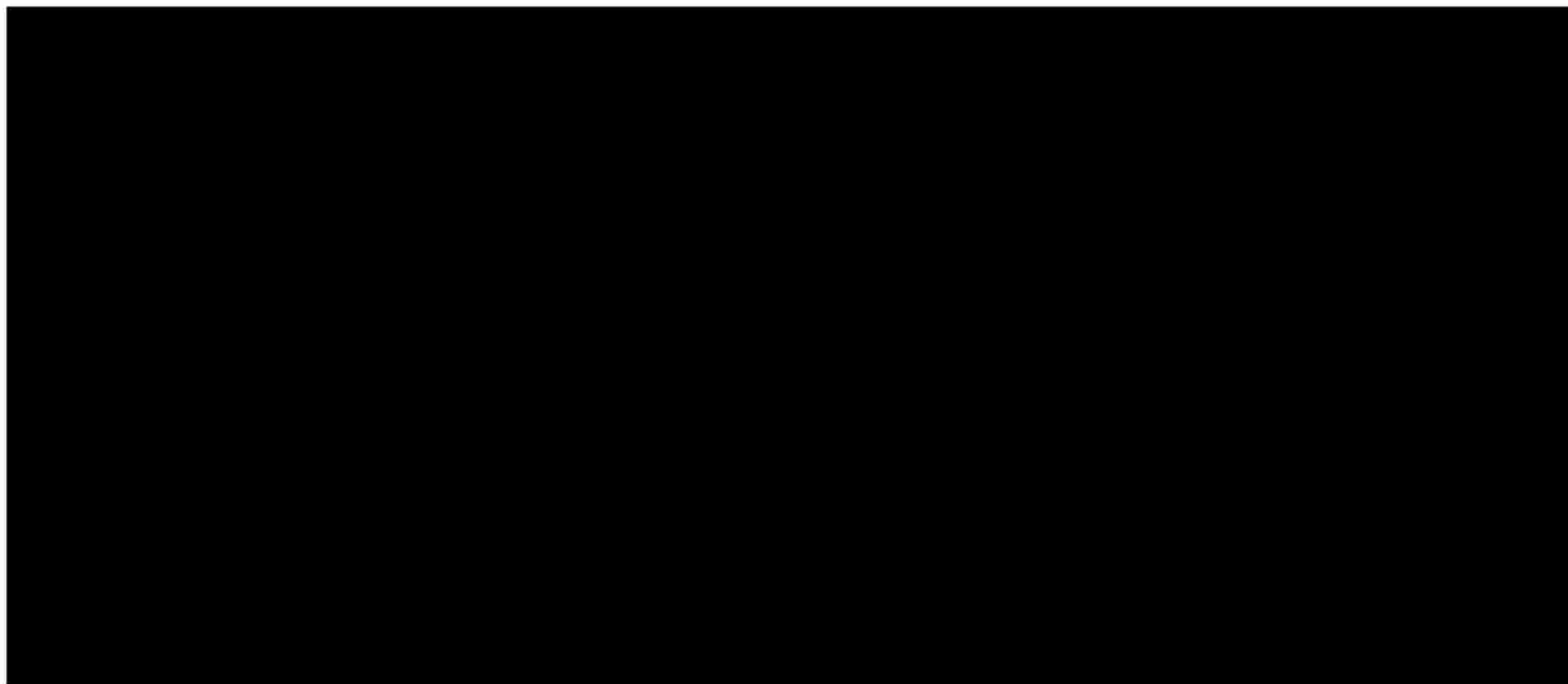
Tab. 14. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.

| Zmiana parametrów wejściowych | Dolna granica ICUR | Górna granica ICUR | Różnica w wynikach ICUR | Cena hurtowa brutto pembrolizumabu dla dolnej granicy ICUR | Cena hurtowa brutto pembrolizumabu dla dolnej granicy ICUR |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |

Tab. 15. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.

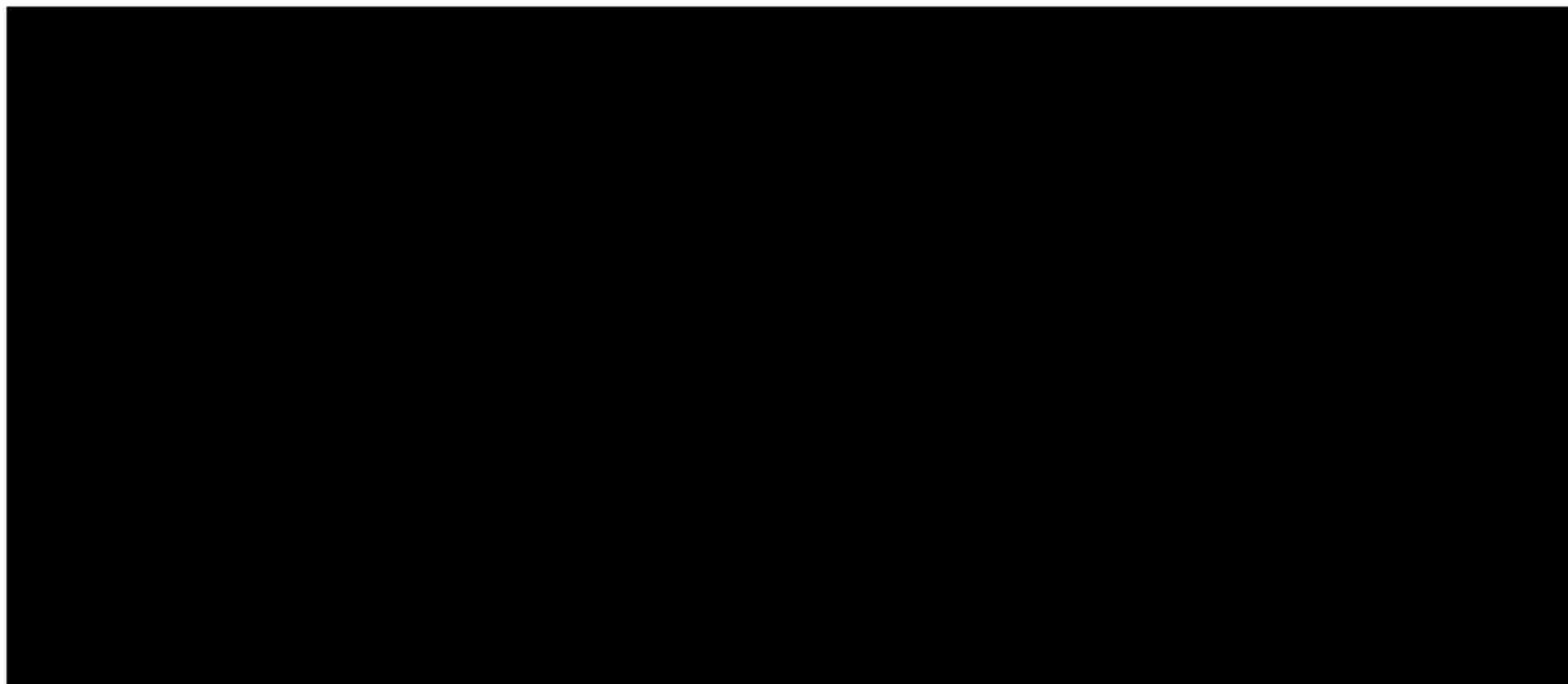
| Zmiana parametrów wejściowych | Dolna granica ICUR | Górna granica ICUR | Różnica w wynikach ICUR | Cena hurtowa brutto pembrolizumabu dla dolnej granicy ICUR | Cena hurtowa brutto pembrolizumabu dla dolnej granicy ICUR |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |
| [REDACTED]                    | [REDACTED]         | [REDACTED]         | [REDACTED]              | [REDACTED]                                                 | [REDACTED]                                                 |

**Ryc. 1. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na wartość ICUR w wariancie z RSS.**





**Ryc. 2. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na wartość ICUR w wariancie bez RSS.**





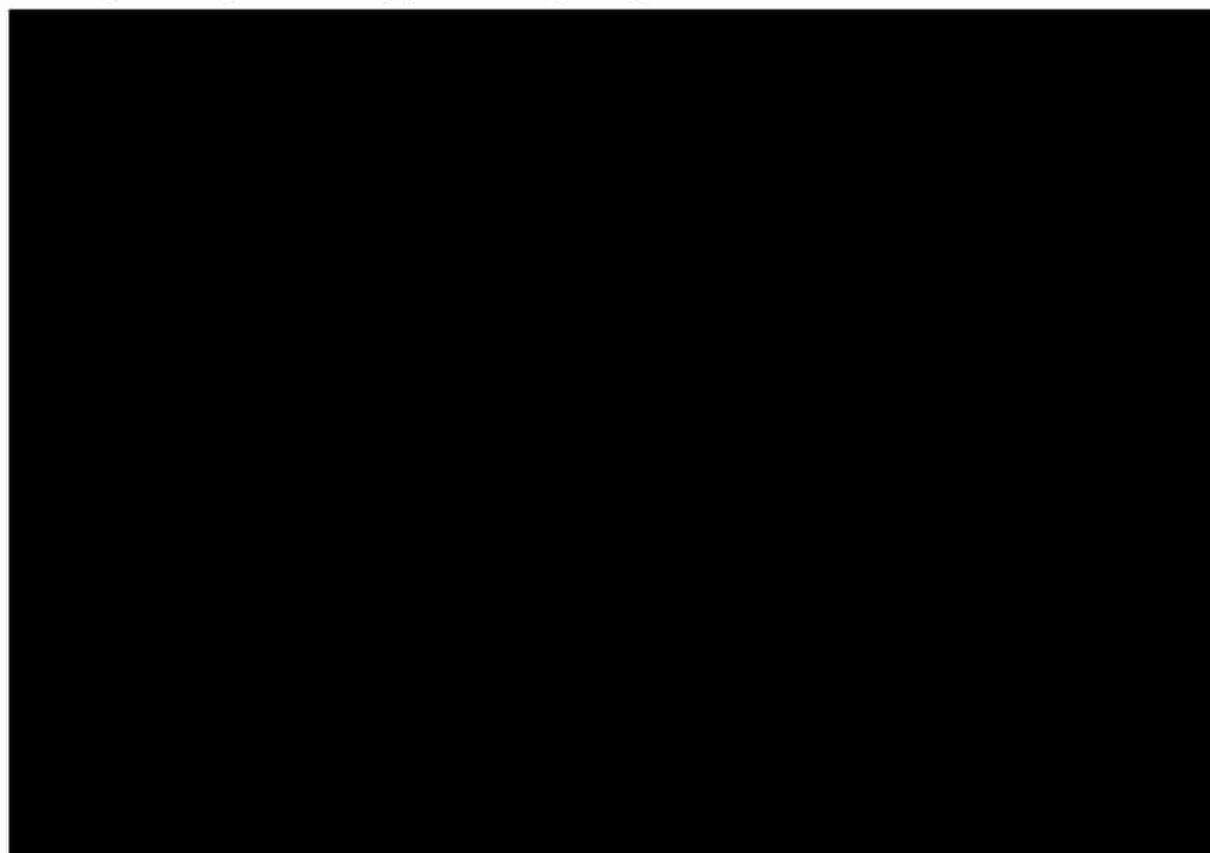
Tab. 17. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.

[illegible]

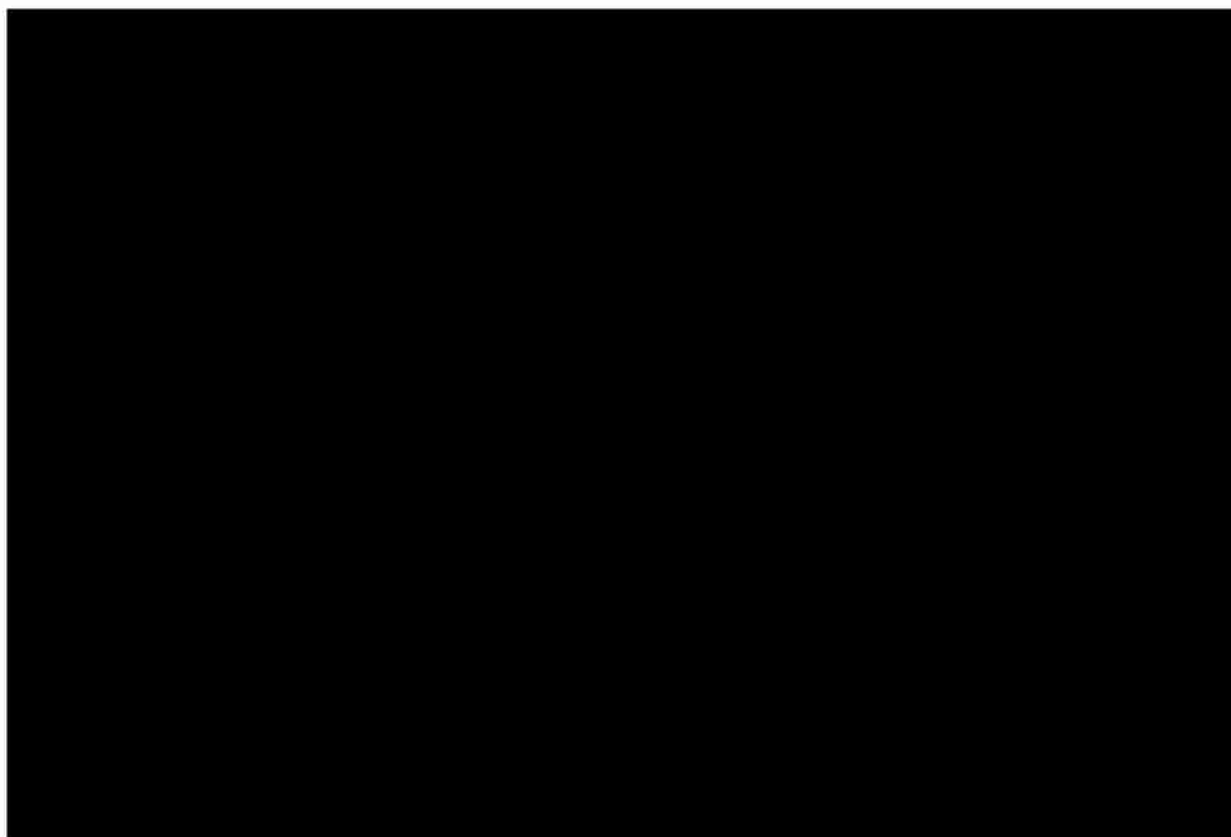
**Tab. 18. Wyniki analizy probabilistycznej.**

| Średnia różnica QALY | Różnica w kosztach całkowitych [zł] | ICUR [zł/QALY] |
|----------------------|-------------------------------------|----------------|
| Z RSS                |                                     |                |
| ■                    | ■                                   | ■              |
| Bez RSS              |                                     |                |
| ■                    | ■                                   | ■              |

**Ryc. 3. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS.**



Ryc. 4. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS.



d) Wytyczne NCCN z 2025 roku wskazują, że pembrolizumab może być dodawany do chemioradioterapii u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium III-IVA według FIGO 2014 oraz u pacjentek w stadium III-IVA według FIGO 2018.

Tab. 19. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka szyjki macicy.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCCN 2025 (Stany Zjednoczone)  | <p><i>Terapia raka szyjki macicy w stadium IIB-IVA dla pacjentów niepoddanych operacji pierwotnej</i></p> <p>Pacjentki z rakiem szyjki macicy w stadium IIB-IVA przechodzą dalszą diagnostykę radiologiczną w kierunku wykrycia choroby przerzutowej, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.</p> <p>Jeśli pacjentka przeszła obrazowanie radiologiczne i wykazuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• negatywny wynik dla przerzutów odległych jako pierwszą linię leczenia powinna przyjąć EBRT<sup>a,b</sup> połączoną z jednoczesną chemioterapią zawierającą platynę<sup>c</sup> i brachyterapię. Dodatkowo pacjentka może otrzymać pembrolizumab (kategoria dowodów 1 dla FIGO 2014 stadia zaawansowania: IIIA, IIIB i IVA; kategoria dowodów 2B dla FIGO 2018 stadia zaawansowania III-IVA)<sup>c</sup></li> </ul> <p><sup>a</sup> Można rozważyć chemioterapię neoadjuwantową (karboplatyna/paklitaksel), a następnie cisplatynę (lub karboplatynę) i napromienianie zgodnie z protokołem INTERLACE.</p> <p><sup>b</sup> Radioterapia w poszerzonym polu jest rekomendowana w przypadku zajęcia węzłów chłonnych przyaortalnych uwidocznionego w badaniach obrazowych</p> |



| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <p>lub potwierdzonego histopatologicznie. Może być również rozważona u wybranych pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych miednicy, w szczególności do węzłów biodrowych wspólnych.</p> <p><sup>c</sup> Równoczesna chemioradioterapia z zastosowaniem chemioterapii opartej na platynie i EBRT wykorzystuje cisplatynę jako lek pojedynczy (lub karboplatynę w przypadku nietolerancji cisplatyny). <b>Pembrolizumab może być dodany w następujących przypadkach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cisplatyna (lub karboplatyna)/RT oraz pembrolizumab – dla FIGO 2014 stopnia IIIA, IIIB i IVA: <b>kategoria 1</b>;</li> <li>- cisplatyna (lub karboplatyna)/RT oraz pembrolizumab – dla wybranych przypadków FIGO 2018 stopnia III-IVA: <b>kategoria 2B</b>.</li> </ul> <p>Kategoria 2B odnosi się do stopnia IIIC według klasyfikacji FIGO 2018, opartego wyłącznie na przerzutach do węzłów chłonnych, bez współistniejących cech guza definiowanych w FIGO 2014 dla stopnia IIIA-IIIB. Jeśli stopień III według klasyfikacji FIGO 2018 pokrywa się z klasyfikacją FIGO 2014 dla stopnia IIIA/IIIB, można zastosować kategorię 1 dla terapii cisplatyną (lub karboplatyną) z pembrolizumabem.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatni wynik dla przerzutów odległych początkowo wykonuje się biopsję podejrzanego obszaru zgodnie ze wskazaniami. Jeśli biopsja wykaże: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ negatywny wynik: jako pierwszą linię leczenia pacjentka przyjmuje EBRT<sup>a,b</sup> połączoną z jednoczesną chemioterapią zawierającą platynę<sup>c</sup> i brachyterapię. Dodatkowo pacjentka może otrzymać <b>pembrolizumab</b> (kategoria dowodów 1 dla FIGO 2014 stadia zaawansowania: IIIA, IIIB i IVA; kategoria dowodów 2B dla FIGO 2018 stadia zaawansowania III-IVA)<sup>c</sup>;</li> <li>○ dodatni wynik: w pierwszej linii leczenia pacjenta przechodzi leczenie systemowe<sup>d</sup>, które może być połączone z zindywidualizowaną radioterapią<sup>e</sup></li> </ul> </li> </ul> <p><sup>d</sup> W przypadku chemioradioterapii preferowanymi metodami leczenia są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cisplatyna (lub karboplatyna) oraz pembrolizumab – dla FIGO 2014 stopnia IIIA, IIIB i IVA: <b>kategoria 1</b>;</li> <li>- cisplatyna (lub karboplatyna) oraz pembrolizumab – dla wybranych przypadków FIGO 2018 stopnia III-IVA: <b>kategoria 2B</b>;</li> <li>- cisplatyna;</li> <li>- karboplatyna (jeśli cisplatyna jest nietolerowana).</li> </ul> <p>Wśród innych rekomendowanych metod leczenia można wyróżnić (jeśli pojedyncze leki cisplatyny lub karboplatyny są niedostępne):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kapecytabine/mitomycyne;</li> <li>- gemcytabine;</li> <li>- paklitaksel.</li> </ul> <p>Inne metody leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chemioterapia neoadjuwantowa (po której następuje chemioradioterapia): karboplatyna/paklitaksel.</li> </ul> <p><sup>e</sup> Rozważyć terapię ablacyjną w przypadku 1-5 zmian przerzutowych (kategoria 2B), jeśli zmiana pierwotna została opanowana.</p> |

## Uwaga 7.

*„W AE zestawienie oszacowań kosztów i efektów zdrowotnych **nie zawiera oszacowań kosztów stosowania każdej z technologii. Nie przedstawiono oddzielnej kategorii kosztów dla pembrolizumabu, chemioterapii i radioterapii (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. a Rozporządzenia).**”*

### Odpowiedź:

W ramach aktualizacji wyników analizy ekonomicznej przedstawiono w Tab. 11 i Tab. 12 wyniki kosztów leczenia z podziałem na koszty zastosowania pembrolizumabu, chemioterapii oraz radioterapii.

## Uwaga 8.

*„W BIA nie wskazano danych osobowych autorów ekspertyzy dla pozycji z bibliografii „Ankieta 2024” (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).”*

Odpowiedź:

[REDACTED]

## Bibliografia

- ChPL Keytruda** [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 11.04.2025]
- Duska 2020** Duska LR, Scalici JM, Temkin SM et al. Results of an early safety analysis of a study of the combination of pembrolizumab and pelvic chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *Cancer* 2020;126(22):4948-56.
- Duska 2023** Duska L, Romano K, Holman L et al. A randomized phase II study of chemoradiation and pembrolizumab for locally advanced cervical cancer (005). *Gynecologic oncology* 2023;176:S5.
- Duska 2025** Duska L.R., Petroni G.R., Thaker P.H., et al. Update on safety and feasibility of the combination of pembrolizumab and pelvic chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *Cancer*. 2025 Feb 15;131(4):e35757. doi: 10.1002/cncr.35757."
- EMA 2024** [www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0145-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0145-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [dostęp: 10.04.2025]
- Farajimakin 2024** Farajimakin O. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Gynecologic Cancers: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(7):e65638.
- Lorusso 2024a** Lorusso D, Xiang, Hasegawa K et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/ GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2024; 403:1341-50.
- Lorusso 2024b** Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/ GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2024; 404:1321-32.
- NCCN 2025** [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf) [dostęp: 08.04.2025]
- Pignata 2024** Pignata S., Sukhin V., Colombo N., et al. Patient-Reported Outcomes From The Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled ENGOT-Cx11/GOG 3047/Keynote-A18 Study Of Pembrolizumab Plus Concurrent Chemoradiotherapy In Patients With High-Risk Locally Advanced Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2024;34(Suppl 1):A1-A613. DOI: 10.1136/ijgc-2024-ESGO.53.
- Randall 2024** Randall L., Sukhin V., Colombo N., et al. Patient-reported outcomes from the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled ENGOT-cx11/GOG-A18 Study of pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy among patients with high-risk, locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, Volume 190, Supplement 1, 2024, Page S9, ISSN 0090-8258, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.07.020>.
- Schmidt 2022** Schmidt MW, Battista MJ, Schmidt M et al. Efficacy and Safety of Immunotherapy for Cervical Cancer—A Systematic Review of Clinical Trials. *Cancers* 2022;14, 441.
- Sukhin 2025** Sukhin V., Salutari V., Lazzari R., et al. Patient-Reported Outcomes With Pembrolizumab Plus Chemoradiotherapy For High-Risk, Locally Advanced Cervical Cancer: Interim Analysis 2 Results From The Randomised, Double-Blind, Phase 3 ENGOT-Cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 Study. *International Journal of Gynecological Cancer*, Volume 35, Issue 2, Supplement 1, 2025, 101697, ISSN 1048-891X, <https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.101697>.

- Wang 2024** Wang C, Liu L, Li X et al. PD-1 inhibitor plus concurrent chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer. *Future Oncol.* 2024;20(20):1415-1426.
- Xiang 2024** Xiang Y., Hasegawa K., Zhu H., et al. LB003/#1607 ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18: pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (LACC): results from interim analysis 2 for patients enrolled in Asia. *International Journal of Gynecological Cancer*, Volume 34, Supplement 3, 2024, Page A1, ISSN 1048-91X, <https://doi.org/10.1136/ijgc-2024-IGCS.1>.
- Zhang 2024** Zhang X, Yin WJ, Zhang AL et al. Meta-analysis of efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced or recurrent cervical cancer
- Zhao 2024** Zhao Z, Ruan J, Fang M et al. Efficacy and safety of chemoradiotherapy plus immune checkpoint inhibitors for the treatment of locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front. Immunol.* 2024;15:1459693.