



Rekomendacja nr 67/2025

z dnia 2 czerwca 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.159: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) i wydawanie go bezpłatnie w ramach funkcjonującego programu lekowego B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” **pod warunkiem** pogłębienia lub zaproponowania mechanizmu dzielenia ryzyka zapewniającego warunki finansowe co najmniej na poziomie aktualnie obowiązujących dla pembrolizumabu w programie lekowym B.159.

Uzasadnienie

Ocena dotyczy stosowania produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum, PEMBR) w skojarzeniu z chemioradioterapią (CRT) w leczeniu nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w pierwszej linii leczenia w programie lekowym (PL) B.159. „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Pembrolizumab jest obecnie refundowany w PL B.159. dla pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. Aktualnie u pacjentek z nowozdiagnozowanym rakiem szyjki macicy finansowana jest chemioradioterapia.

Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią u pacjentek z nowozdiagnozowanym rakiem szyjki macicy.

Do analizy włączono badanie KEYNOTE-A18, w którym, w subpopulacji pacjentek w stopniu zaawansowania III-IVA wg FIGO 2014, odnotowano wyniki na korzyść PEMBR + CRT vs CRT w punktach końcowych dotyczących przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie. Należy jednak wskazać, że analiza w podgrupach nie wykazała istotnych statystycznie różnic między PEMBR + CRT vs CRT w subpopulacji w wieku 65 lat, IB2-IIB, rasy białej, ECOG 1, dawki radioterapii poniżej 70 Gy i dla rodzaju radioterapii EBRT. W związku z powyższym nie można wykluczyć czy w subpopulacji pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 w powyżej wskazanych podgrupach także nie będzie się obserwować nieistotnych statystycznie wyników. Istnieje ryzyko, że w populacji objętej wnioskowanym programem lekowym wyniki mogą być nieistotne statystycznie lub osiągnięty będzie gorszy efekt. Ponadto należy podkreślić, że dane kliniczne są niedojrzałe, a badanie nadal trwa.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie terapii PEMBR + CRT jest efektywne kosztowo względem CRT w wariacie z RSS. Oszacowania analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [] PLN w I roku refundacji i ok. [] PLN z w II roku refundacji z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną (HAS 2025), w której zaleca się stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, wskazując na dodatkowy wpływ na zachorowalność i śmiertelność. Aktualnie prowadzone są także oceny w NICE, G-BA oraz CADTH. Zgodnie z danymi wnioskodawcy oceniana technologia jest aktualnie finansowana w trzech krajach na terenie UE i EFTA.

Mając na uwadze powyższe, zapoznaniu się ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości Prezes Agencji, uznaje za zasadne finansowanie wnioskowanej terapii po spełnieniu dodatkowego warunku finansowego wskazanego w sentencji celem obniżenia znacznego wpływu na budżet płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126, cena zbytu netto: [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (PL) w istniejącej grupie limitowej 1143.0 pembrolizumab.

Problem zdrowotny

Rak szyjki macicy (RSzM, ang. cervical cancer) jest czwartym najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet na świecie (wg ICO 2023) oraz szóstym wśród kobiet w Polsce (trzecim najczęściej występującym wśród kobiet w wieku 15-44 lat), (wg ICO 2023pl). Rozwija się powoli i może nie dawać żadnych objawów, natomiast dzięki badaniom cytologicznym możliwa jest diagnoza we wczesnym stadium choroby. W większości przypadków przyczyną nowotworu jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wynika, że w latach 2010-2020 RSzM zajmował ósme miejsce pod względem liczby zgonów (łącznie 17 793 zgony) oraz dziewiąte miejsce pod względem częstości zachorowań na nowotwór złośliwy wśród kobiet (29 668 przypadków). W analizowanym okresie RSzM stanowił 3,33% wszystkich zachorowań i 3,7% zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet. Najwyższe wskaźniki zachorowań i zgonów występowały w grupach wiekowych 55-59 lat (odpowiednio 4 447 przypadków zachorowań i 2 509 zgonów) oraz 60-64 lata (4 466 zachorowań i 2 722 zgony).

W latach 2021 i 2022 funkcjonował program lekowy B.116 „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy”, w ramach którego refundowano bewacyzumab. Liczba pacjentów leczonych bewacyzumabem wyniosła 78 w 2021 roku i 131 w 2022 roku. Aktualnie funkcjonuje program lekowy B.159 obejmujący pacjentów z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, w tym w 2025 r. 183 pacjentów leczono pembrolizumabem, 15 - cemiplimabem.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla ocenianej technologii uznano stosowanie chemioradioterapii – kombinacja radioterapii wiązką zewnętrzną (EBRT) z jednoczesną chemioterapią opartą na związkach platyny z następczą brachyterapią. Wybór komparatora uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 raka szyjki macicy. Zgodnie z opisem programu lekowego B.159. wnioskowane wskazanie obejmuje pierwotne leczenie chorych na nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy i zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Obecnie pembrolizumab jest dostępny w programie lekowym B.159 na późniejszym etapie zaawansowania choroby, tj. u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie z randomizacją porównujące PEMBR w skojarzeniu z CRT z PLC + CRT (KEYNOTE-A18). Populację badania stanowiły pacjentki z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka w stopniu IB2-IIIB z zajętymi węzłami chłonnymi lub w stopniu III-IVA niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych. W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki skuteczności dla podgrupy pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 (N=598), tj. zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. Natomiast analiza bezpieczeństwa uwzględnia wyniki dla całej populacji badania KEYNOTE-A18. W niniejszej rekomendacji przedstawiono wyniki z dłuższego okresu obserwacji - z 2. analizy pośredniej z medianą okresu obserwacji 29,9 msc (data odcięcia: 08.01.2024 r.). Wyniki z 1. analizy pośredniej z medianą okresu obserwacji 17,9 msc. (data odcięcia danych: 09.01.2023 r.) oraz pozostałe przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) i Analizie Klinicznej wnioskodawcy.

Skuteczność

Przeżycie całkowite (OS)

W grupie interwencji (PEMBR + CRT) wykazano istotną statystycznie (IS) redukcję ryzyka zgonu o 43%, w porównaniu do grupy kontrolnej (PLC + CRT) [HR=0,57 (95%CI: 0,39; 0,83), p=0,0016]. Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach. W grupie interwencji odnotowano 43/296 (14,5%) zgonów, a w grupie kontrolnej 73/305 (23,9%).

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Zgodnie z wynikami 2. analizy pośredniej w grupie pacjentek stosujących PEMBR + CRT wykazano IS redukcję ryzyka progresji choroby o 43%, w porównaniu do grupy pacjentek stosujących PLC + CRT [HR=0,57 (95%CI: 0,43; 0,76), p<0,0001]. Mediana PFS nie została osiągnięta w obu grupach. W grupie PEMBR + CRT odnotowano 79/296 (26,7%) progresji choroby lub zgonów, a w grupie PLC + CRT 125/305 (41%).

Odpowiedź na leczenie

Wykazano istotną statystycznie wyższość w częstości osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) na korzyść grupy interwencji [RR=1,17; (95%CI: 1,02; 1,34); p=0,021]. CR została stwierdzona u 64% pacjentów leczonych PEMBR + CRT vs 54,7% pacjentów leczonych PLC + CRT. Dla pozostałych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie (m.in. obiektywna odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby, kontrola choroby) nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Jakość życia

Wyniki w zakresie oceny jakości życia przedstawiono w oparciu o kwestionariusze: EORTC QLQ-C30, QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L VAS.

W obu ramionach badania, podobne odsetki pacjentek uzyskały poprawę lub stabilizację wyników w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (QLQ-C30 GHS/QoL) (81,3% w grupie PEMBR + CRT w porównaniu z 81,6% w grupie CRT), 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 (odpowiednio 77,1% vs 81,3%). Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic między grupami w zmianach wyników raportowanych przez pacjentów (ang. patient-reported outcomes, PROs) od początku badania do 36. tygodnia leczenia.

Bezpieczeństwo

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmowały całą populację badania KEYNOTE-A18, tj. pacjentki z rakiem szyjki macicy w stadium III-IVA wg FIGO 2014 jak i w stopniu IB2-IIIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi.

U 413 (78,2%) pacjentek z grupy interwencji i u 371 (70%) pacjentek z grupy kontrolnej odnotowano TEAE (zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, ang. Treatment-Emergent Adverse Events) 3.-5. stopnia [RR=1,12 (95%CI: 1,04; 1,20), p=0,002]. IS różnice na niekorzyść PEMBR + CRT względem CRT stwierdzono także w częstości występowania: leukopenii dowolnego stopnia, niedoczynności

tarczycy dowolnego stopnia, zwiększonego poziomu aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia, zwiększonego poziomu aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia, zwiększonego poziomu aminotransferazy asparaginianowej 3.-5. stopnia.

U 102 (19,3%) pacjentek z grupy interwencji i u 71 (13,4%) pacjentek z grupy kontrolnej raportowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. Treatment-Related Adverse Events, TRAE) [RR=1,44 (95%CI: 1,09; 1,90), p=0,010]. W grupie interwencji u 365 (69,1%) pacjentek wystąpiło jakiegokolwiek TRAE 3.-5. stopnia, a w grupie kontrolnej u 325 pacjentek (61,3%) [RR=1,13 (95%CI: 1,03; 1,23), p=0,008]. IS różnice na niekorzyść PEMBR + CRT stwierdzono również w częstości raportowania TRAE prowadzących do przerwania leczenia którymkolwiek z leków [RR=1,44 (95%CI: 1,09; 1,91), p=0,011]. Ponadto IS różnice na niekorzyść PEMBR + CRT stwierdzono w częstości występowania leukopenii dowolnego stopnia oraz niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia.

Pozostałe wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w AWA.

Ograniczenia

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 projektem programu lekowego B.159. Według wnioskodawcy EMA wskazała, że przyczyną zawężenia wskazania rejestracyjnego w stosunku do populacji badania KEYNOTE-A18 była mniejsza korzyść stosowania pembrolizumabu w początkowych stadiach choroby (IB2-IIB wg. FIGO 2014) w porównaniu do bardziej zaawansowanych (III-IVA wg FIGO 2014). Należy jednak podkreślić, że w publikacji Lorusso 2024b, raportującej wyniki dla całej populacji uczestniczącej w badaniu (tj. IB2-IIB i III-IVA), analiza w podgrupach wykazała nieistotną statystycznie różnicę dla subpopulacji w wieku 65 lat, IB2-IIB, rasy białej, ECOG 1, dawki radioterapii poniżej 70 Gy i dla rodzaju radioterapii EBRT. W związku z powyższym nie można wykluczyć czy w subpopulacji pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 w powyżej wskazanych podgrupach także nie będzie się obserwować nieistotnych statystycznie wyników. Istnieje ryzyko że w populacji objętej wnioskowanym programem lekowym wyniki mogą być nieistotne statystycznie lub osiągnięty będzie gorszy efekt.

Ponadto dane z badania klinicznego KEYNOTE-A18 są niedojrzałe, badanie nie zostało zakończone. Brak jest wyników dotyczących stosowania PEMBR + CRT w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Wyniki dotyczące PFS w podgrupie pacjentów w stadium III-IVA były dostępne wyłącznie w ocenie badacza, podczas gdy dla PFS ocenianego przez BICR obejmowały całą populację, w tym pacjentów w stadium IB2-IIB.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) z perspektywy NFZ w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami analizy zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu z zastosowaniem samej chemioradioterapii jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania PEMBR + CRT vs CRT wyniósł z [redacted] oraz bez RSS 325 066 zł/QALY. Wartość progowej ceny zbytu netto leku wynosi [redacted]

Ograniczenia

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej opierają się na niedojrzałych danych klinicznych. Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają wpływ na wyniki i wnioskowanie z analizy ekonomicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet wnioskodawca przeprowadził w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię oszacowano na [REDACTED] w I roku oraz [REDACTED] w II roku refundacji.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu, wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o:

- w wariancie bez RSS:

- o [REDACTED] (min. [REDACTED], max. [REDACTED]) w I roku refundacji;
- o [REDACTED] (min. [REDACTED], max. [REDACTED]) w II roku refundacji;

- w wariancie z RSS:

- o [REDACTED] (min. [REDACTED] max. [REDACTED]) w I roku refundacji;
- o [REDACTED] (min. [REDACTED], max. [REDACTED]) w II roku refundacji.

Koszty leku Keytruda w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą [REDACTED] / 28,3 mln PLN w I roku oraz [REDACTED] / 94,8 mln PLN w II roku odpowiednio w z RSS / bez RSS.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych klinicznych, zawierających rekomendacje dotyczące terapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy (ang. locally advanced cervical cancer, LACC) - SEOM/GEICO 2024, PTGO 2024, NCCN 2025, KSGO 2025. W wytycznych SEOM/GEICO 2024 wskazano, że dodanie pembrolizumabu do chemioradioterapii (CRT) prawdopodobnie stanie się standardem leczenia LACC. Wytyczne PTGO 2024 wskazują, iż optymalnym wyborem w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium IB2-IVA jest pembrolizumab w połączeniu z jednoczesną chemioradioterapią i terapią podtrzymującą. W wytycznych NCCN 2025 wskazano następujący schemat leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium IIB-IVA, bez przerzutów odległych: radioterapia z pól zewnętrznych (ang. external beam radiotherapy, EBRT) + jednoczesna chemioterapia oparta na związkach platyny + brachyterapia ± pembrolizumab. Wytyczne KSGO 2025 wskazują, że do chemioradioterapii u pacjentek z LACC można dodać pembrolizumab.

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną – pozytywną (HAS 2025), w której zwraca się uwagę głównie na niewystarczająco zaspokojoną potrzebę medyczną oraz wyniki badania KEYNOTE-A18 wskazujące na to, iż Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioradioterapią będzie miała dodatkowy wpływ na zachorowalność i śmiertelność.

Ponadto odnaleziono dokument IQWIG 2025, w którym wskazano na występowanie dodatkowej korzyści ze stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią (przezskórna radioterapia, a następnie brachyterapia) w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.

Zwrócono jednak uwagę na przesłanki wskazujące na większą szkodliwość w niewielkim lub znacznym stopniu w kategorii poważnych/ciężkich zdarzeń niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Keytruda.

Dodatkowo odnaleziono informację o prowadzonej ocenie w NICE, G-BA oraz CADTH, a także informację o odstąpieniu przez AWMSG od oceny ze względu na prowadzoną ocenę NICE.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Keytruda jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu w 3 krajach (Austria, Luksemburg i Niemcy) UE i EFTA (na 30 wskazanych).

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.03.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.4395.2024.13.MKO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.159: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 64/2025 z dnia 26 maja 2025 roku w sprawie oceny leku: Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.159: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.423.1.18.2025 Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.159: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Data ukończenia: 14 maja 2025 r.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2025 z dnia 26 maja 2025 roku w sprawie oceny leku: Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.159: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.