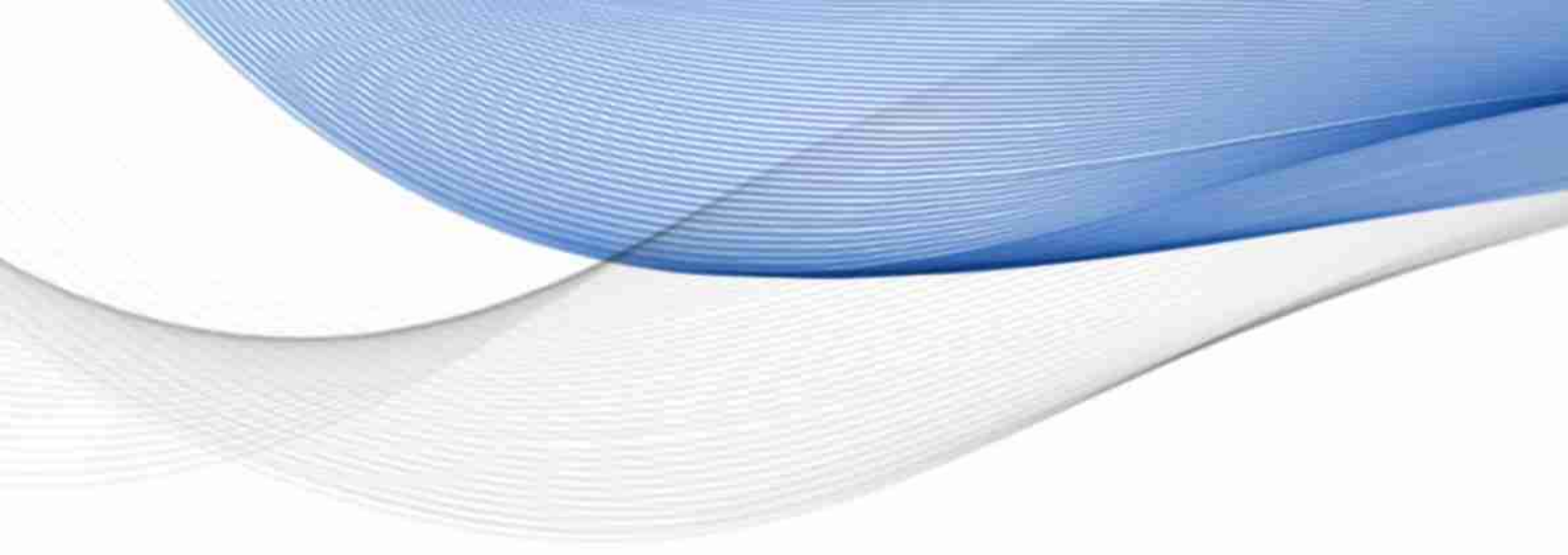




# Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy

## Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

## Autorzy

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Wkład pracy

[REDACTED] opis interwencji i komparatorów; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; uzasadnienie grupy limitowej; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych

[REDACTED] opis problemu zdrowotnego

[REDACTED] analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

## Konflikt interesów

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

## Dane kontaktowe

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

## Zamawiający

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

# Spis treści

|                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Spis treści.....                                                        | 2         |
| Skróty i akronimy .....                                                 | 4         |
| Streszczenie .....                                                      | 7         |
| <b>1 Cel analizy .....</b>                                              | <b>9</b>  |
| <b>2 Problem zdrowotny .....</b>                                        | <b>10</b> |
| 2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....                                | 10        |
| 2.1.1 Etiologia i patogenezę .....                                      | 11        |
| 2.1.2 Rozpoznanie .....                                                 | 12        |
| 2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania ..... | 14        |
| 2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....                           | 15        |
| 2.1.4.1 Śmiertelność .....                                              | 16        |
| 2.1.4.2 Chorobowość.....                                                | 18        |
| 2.1.4.3 Zapadalność .....                                               | 20        |
| 2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne .....                              | 22        |
| 2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....                           | 23        |
| 2.2 Wybór populacji docelowej .....                                     | 31        |
| <b>3 Interwencja - pembrolizumab (Keytruda®).....</b>                   | <b>32</b> |
| 3.1 Charakterystyka interwencji.....                                    | 32        |
| 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....                | 34        |
| 3.1.2 Działania niepożądane .....                                       | 36        |
| 3.1.3 Działania niepożądane o podłożu immunologicznym .....             | 42        |
| 3.1.4 Monitorowanie stosowania technologii .....                        | 43        |
| 3.1.5 Kompetencje personelu.....                                        | 43        |
| 3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach .....                 | 43        |
| 3.2.1 Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce .....                     | 43        |
| 3.2.2 Warunki refundacji pembrolizumabu .....                           | 44        |
| 3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla pembrolizumabu .....             | 45        |
| 3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....                             | 45        |
| 3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....                        | 49        |
| 3.2.6 Refundowane technologie medyczne .....                            | 50        |
| <b>4 Komparator .....</b>                                               | <b>58</b> |
| 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora .....                               | 58        |
| <b>5 Efekty zdrowotne .....</b>                                         | <b>60</b> |
| <b>6 Rodzaj i jakość dowodów .....</b>                                  | <b>62</b> |
| <b>7 Podsumowanie .....</b>                                             | <b>63</b> |
| <b>8 Aneks .....</b>                                                    | <b>65</b> |
| 8.1 Uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT .....                 | 65        |

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| 8.2 Porównanie klasyfikacji FIGO 2014 z FIGO 2018 ..... | 93 |
| Spis rycin .....                                        | 95 |
| Spis tabel .....                                        | 96 |
| Piśmiennictwo .....                                     | 97 |

## Skróty i akronimy

|        |                                                                                                                                                      |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-FU   | 5-fluorouracyl (ang. <i>5-fluorouracil</i> )                                                                                                         |
| ACI    | <i>Agency for Clinical Innovation</i>                                                                                                                |
| ACS    | <i>American Cancer Society</i>                                                                                                                       |
| AK     | Analiza kliniczna                                                                                                                                    |
| ALK    | Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> )                                                                           |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                                   |
| APD    | Analiza Problemu Decyzyjnego                                                                                                                         |
| ASCO   | <i>American Society of Clinical Oncology</i>                                                                                                         |
| ASCT   | Autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i> )                                                         |
| ASE    | Standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności (umieralności) w standardowej populacji Europy (ang. <i>European standard population, ASE</i> ) |
| ASW    | Standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności (umieralności) w standardowej populacji świata (ang. <i>age standardized world, ASW</i> )       |
| BGCS   | <i>British Gynaecological Cancer Society</i>                                                                                                         |
| BICR   | Niezależna analiza centralna przeprowadzona w warunkach zaślepienia (ang. <i>blinded independent central review</i> )                                |
| BT     | Brachyterapia (ang. <i>brachytherapy</i> )                                                                                                           |
| BTC    | Rak dróg żółciowych (ang. <i>biliary tract carcinoma</i> )                                                                                           |
| CC     | Rak szyjki macicy (ang. <i>cervical cancer</i> )                                                                                                     |
| CCT    | Kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> )                                                               |
| CHB    | Cena hurtowa brutto                                                                                                                                  |
| CHL    | Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classic Hodgkin lymphoma</i> )                                                                                  |
| CHMP   | Komitet ds. Leków dla Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )                                                            |
| ChPL   | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                                 |
| CIN    | Dysplazja szyjki macicy (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia</i> )                                                                            |
| CPS    | Łączny wynik wartości dodatnich (ang. <i>combined positive score</i> ).                                                                              |
| CRC    | Rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i> )                                                                                                  |
| CTRT   | Chemioradioterapia (ang. <i>chemoradiotherapy</i> )                                                                                                  |
| DES    | Dietylostilbestrol                                                                                                                                   |
| DFS    | Czas przeżycia wolny od choroby (ang. <i>disease-free survival</i> )                                                                                 |
| dMMR   | Zaburzenia mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. <i>mismatch repair deficient</i> )                                         |
| DNA    | Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> )                                                                                     |
| E6     | Gen wczesny wirusa (ang. <i>early gene</i> ) kodujący białko regulatorowe E6                                                                         |
| E7     | Gen wczesny wirusa (ang. <i>early gene</i> ) kodujący białko regulatorowe E7                                                                         |
| EBRT   | Radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. <i>external beam radiotherapy</i> )                                                                             |
| EC     | Rak endometrium (ang. <i>endometrial carcinoma</i> )                                                                                                 |

|               |                                                                                                                                                                            |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EGFR          | Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )                                                                                     |
| EMA           | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i> )                                                                                                     |
| EORTC QLQ-C30 | Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworami (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i> ) |
| ESGO          | <i>European Society of Gynecological Oncology</i>                                                                                                                          |
| ESMO          | <i>European Society for Medical Oncology</i>                                                                                                                               |
| ESP           | <i>European Society of Pathology</i>                                                                                                                                       |
| ESTRO         | <i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i>                                                                                                                      |
| FDA           | Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )                                                                                       |
| FIGO          | Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów (ang. <i>Federation of Gynecology and Obstetrics</i> )                                                                   |
| GEJ           | Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego (ang. <i>gastroesophageal junction</i> )                                                                         |
| GLOBOCAN      | <i>Global Cancer Observatory</i>                                                                                                                                           |
| HIV           | Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )                                                                                              |
| HNSCC         | Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i> )                                                                                     |
| HPV           | Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>human papillomavirus</i> )                                                                                                            |
| HSV-2         | Wirus opryszczki zwykłej (ang. <i>herpes simplex virus</i> )                                                                                                               |
| HTA           | Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )                                                                                                   |
| IARC          | Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i> )                                                                         |
| ICD-10        | Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób                                                                                                                                         |
| IGBT          | Brachyterapia sterowana obrazem (ang. <i>image-guided brachytherapy</i> )                                                                                                  |
| KRN           | Krajowy Rejestr Nowotworów                                                                                                                                                 |
| LEEP/LLETZ    | <i>Loop Electrosurgical Excision Procedure/ Large Loop Excision of Transformation Zone</i>                                                                                 |
| MRI           | Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )                                                                                                             |
| MSI-H         | Niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability high</i> )                                                                            |
| NACT          | Chemioterapia neoadjuwantowa (ang. <i>neoadjuvant chemotherapy</i> )                                                                                                       |
| NCCN          | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>                                                                                                                               |
| NCI           | <i>National Cancer Institute</i>                                                                                                                                           |
| NDRP          | Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, ang. <i>non-small cell lung cancer</i> )                                                                                              |
| NICE          | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>                                                                                                                   |
| OS            | Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )                                                                                                                        |
| PALND         | Węzeł chłonny okoloaortalny (ang. <i>para-aortic lymph node</i> )                                                                                                          |
| PD-L1         | Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death Ligand-1</i> )                                                                                          |
| PET-TK        | Pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową                                                                                                          |
| PFS           | Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )                                                                                              |

|             |                                                                                                                                  |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PICOS       | Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> ) |
| PL          | Program lekowy                                                                                                                   |
| PLN         | Węzeł chłonny miednicy (ang. <i>pelvic lymph node</i> )                                                                          |
| PO          | Poziom odpłatności                                                                                                               |
| pRCT        | Pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> )                                 |
| PROs        | Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i> )                                               |
| PSURs       | Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>periodic safety update reports</i> )                                                  |
| PTG         | Polskie Towarzystwo Ginekologiczne                                                                                               |
| PTGO        | Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej                                                                                    |
| PTOK        | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej                                                                                         |
| PZH         | Państwowy Zakład Higieny                                                                                                         |
| RCC         | Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i> )                                                                         |
| RCT         | Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )                                          |
| RCTH        | Radiochemioterapia (ang. <i>radiochemiotherapy</i> )                                                                             |
| RDTL        | Ratunkowy dostęp do technologii lekowych                                                                                         |
| RECIST v1.1 | Kryteria odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1</i> )    |
| RSS         | Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )                                                                    |
| RTG         | Badanie rentgenowskie                                                                                                            |
| RTH         | Radioterapia (ang. <i>radiotherapy</i> )                                                                                         |
| SCC         | Rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell carcinoma</i> )                                                                      |
| SEER        | <i>The Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>                                                                           |
| SGO         | <i>Society of Gynecologic Oncology</i>                                                                                           |
| TNBC        | Potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple-negative breast cancer</i> )                                                         |
| TPS         | Odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. <i>tumor proportion score</i> )                      |
| UCZ         | Urzędowa cena zbytu                                                                                                              |
| UE/EOG      | Kraje członkowskie Unii Europejskiej i Europejskiego Obszaru Gospodarczego                                                       |
| WDŚ         | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy                                                                                               |
| WHO         | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )                                                            |
| WLF         | Wysokość limitu finansowania                                                                                                     |

## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) skojarzonego początkowo z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) w leczeniu raka szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.

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

W 2022 roku wśród kobiet, rak szyjki macicy znajdował się na 11. miejscu (za rakiem płuca, piersi, jelita grubego, jajnika, trzustki, trzonu macicy, rakiem złośliwym bez określenia jego umiejscowienia, żołądka, odbytnicy i mózgu) pod względem przyczyn zgonów nowotworowych - 3,1% zgonów. Standaryzowany względem populacji świata współczynnik umieralności dla raka szyjki macicy w Polsce w 2022 roku wynosił 3,4/100 000 kobiet. W Polsce w 2022 roku odnotowano 1 374 zgonów z powodu raka szyjki macicy. W 2022 roku w Europie, zapadalność na raka szyjki macicy została oszacowana na 58 219 przypadków. Odnotowane współczynniki zapadalności wahały się od 7,5/100 000 kobiet dla Wielkiej Brytanii do 7,1/100 000 kobiet dla Niemiec oraz 5,4/100 000 kobiet dla Hiszpanii. Dla Polski współczynnik zapadalności na raka szyjki macicy wyniósł 11,3/100 000 kobiet. Polska jest krajem o jednym z najwyższych w Europie wskaźników zachorowalności i umieralności na raka szyjki macicy.

Metoda leczenia raka szyjki macicy zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, a także od decyzji związanej z posiadaniem potomstwa. W zaawansowanym raku szyjki macicy, podstawę terapii stanowi leczenie skojarzone - operacyjne wraz z radiochemioterapią, stosowanymi w różnej kolejności. W stopniu choroby rozsianej, zależnie od stanu miejscowego, lokalizacji przerzutów i stanu ogólnego chorej, stosuje się radiochemioterapię, samą radioterapię lub leczenie jedynie łagodzące objawy. Rak szyjki macicy jest jednym z nowotworów złośliwych, których można uniknąć stosując się do zasad profilaktyki. Za najlepszą strategię w profilaktyce raka szyjki uważa się szczepienie młodych kobiet i kontynuowanie cytologicznych badań przesiewowych u zaszczepionych i nieszczepionych.

Produkt leczniczy Keytruda® jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy dorosłych pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium zaawansowania III-IVA (wg FIGO 2014), u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią 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, został zarejestrowany przez EMA w dniu 21.10.2024 r. Terapia ta została uwzględniona w wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej z 2024 roku.

PTGO rekomenduje aby u pacjentów wysokiego ryzyka (z dwoma lub więcej węzłami przerzutowymi lub kliniczno-radiologicznym FIGO IIIA, IIIB, IVA niezależnie od węzłów) stosować pembrolizumab w połączeniu z jednoczesną chemioradioterapią oraz jako terapia podtrzymująca. Również wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2024 roku wskazują, że pembrolizumab może być dodawany do chemioradioterapii tylko u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium III-IVA według FIGO 2014.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie ze środków publicznych we wskazaniu leczenie raka szyjki macicy w Polsce finansowany jest pembrolizumab stosowany w ramach programu lekowego B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” oraz wybrane leki dostępne w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Pembrolizumab refundowany jest wśród pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Przedmiotem bieżącej oceny jest zasadność refundacji terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) w leczeniu nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii lekowej wiązałaby się z zapewnieniem dostępu do terapii inicjowanej z zamiarem całkowitego wyleczenia chorych z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według FIGO 2014. Należy podkreślić, że terapia pembrolizumabem, jako jedyna spośród wszystkich terapii z zakresu onkologii ginekologicznej, ocenianych dotychczas przez ESMO-MCBS, uzyskała najwyższą możliwą ocenę „A”, przeznaczoną jedynie dla terapii stosowanych z intencją wyleczenia nowotworu (ESMO-MCBS).

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka szyjki macicy rekomendują stosowanie kombinacji radioterapii wiązką zewnętrzną (EBRT) w obrębie miednicy z chemioterapią opartą na związkach platyny oraz brachyterapii w I linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki. W niektórych przypadkach rekomendowane jest stosowanie EBRT o rozszerzonym polu. Chemioterapia oparta na cisplatynie podawana jednocześnie z radioterapią zwiększa całkowite przeżycie. U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną można stosować karboplatinę. Brachyterapia z kolei, stanowi integralną część leczenia u pacjentek poddawanych leczeniu z intencją wyleczenia. W związku z powyższym jako technologię opcjonalną dla ocenionej interwencji powinna być rozważona radioterapia wiązkami zewnętrznymi z jednoczesną chemioterapią opartą na związkach platyny z następczą brachyterapią.

Porównanie preparatu Keytruda® skojarzonego początkowo z chemioradioterapią z wyłączną chemioradioterapią zostanie przeprowadzone na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających istotne klinicznie aspekty problemu zdrowotnego.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) skojarzonego początkowo z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) 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.

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

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

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

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

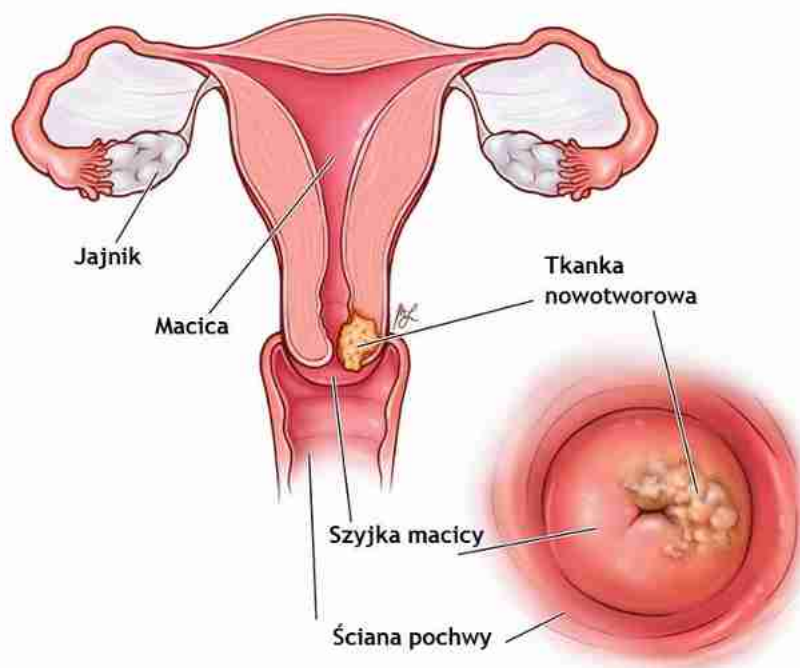
## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

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

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

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



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

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

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

## 2.1.1 Etiologia i patogeneza

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

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

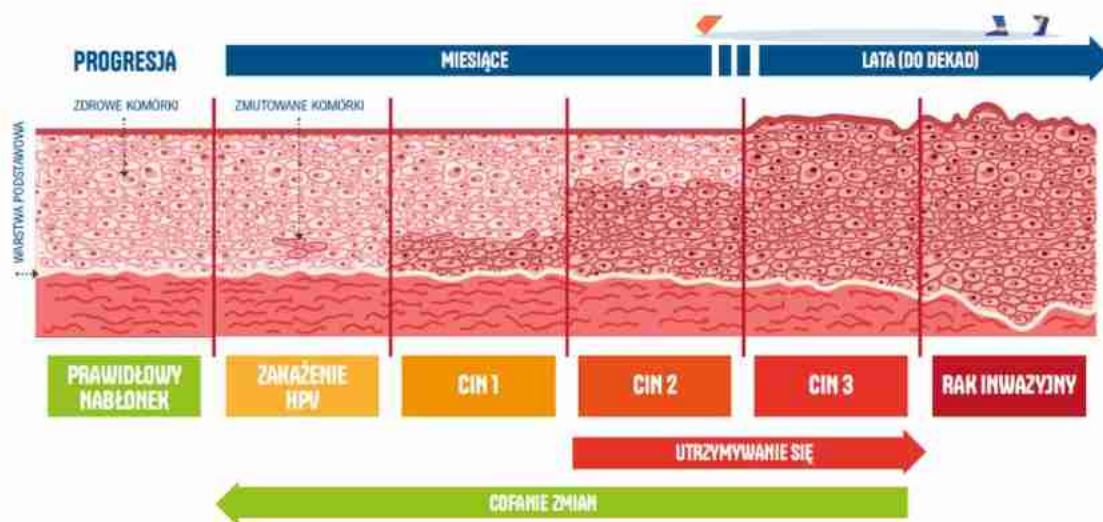
- **wysokim ryzyku rozwoju zmian nowotworowych** - obecnie wymienia się 14 typów: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. Są one związane przyczynowo z powstawaniem nowotworów. W wyniku przetrwałego zakażenia onkogennymi typami wirusa HPV, u kobiet może rozwinąć się rak szyjki macicy,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

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

Przetrwałe zakażenie wirusem HPV, tj. trwające >24 miesięcy, może w kolejnych latach prowadzić do powstania nowotworu (PZHa). W wyniku zakażenia wirusem HPV dochodzi do dysplazji, czyli pojawienia się stanu przedrakowego. Dysplazja polega na nieprawidłowości

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

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



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

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

## 2.1.2 Rozpoznanie

Rozpoznanie raka szyjki macicy ustala się na podstawie wyniku badania mikroskopowego (KRN baza wiedzy). Badania dodatkowe, takie jak RTG klatki piersiowej oraz tomografię komputerową lub MRI jamy brzusznej i miednicy, wykonuje się w celu określenia stopnia

zaawansowania choroby i wyboru odpowiedniego leczenia. W procesie diagnostycznym istotna jest również ocena ogólnej sprawności pacjentki oraz jej wola do zachowania płodności (Blecharz).

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

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

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

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

Należy wspomnieć, że w badaniu rejestracyjnym dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią pacjenci klasyfikowani byli według FIGO z 2014 roku. Klasyfikacja ta w stosunku do klasyfikacji z 2018 roku uwzględnia wymiary zmian w stopniu zaawansowania IA. W FIGO 2018 z kolei liczy się tylko głębokość nacieku liczona od błony podstawnej nabłonka płaskiego/gruczołowego. W klasyfikacji FIGO 2014 w odniesieniu do stadium IB można było wyróżnić jego dwustopniowy podział, z kolei w FIGO 2018 jest trójstopniowy podział. Opis stadium II nie został zmieniony w nowej wersji oceny zaawansowania raka szyjki macicy. W przypadku stadium III, klasyfikacja FIGO 2014 nie uwzględnia zajęcia węzłów chłonnych miedniczych oraz okołoaortalnych. W obecnej klasyfikacji w przypadku dodatknych węzłów chłonnych (potwierdzonych radiologicznie lub chirurgicznie) stopień zaawansowania ulega zmianie na IIIC. Stopień IV w obu klasyfikacjach został podzielony na IVA (naciek zajmujący błonę śluzową pęcherza moczowego lub odbytnicy) i IVB (przerzuty odległe) (Piątek 2019). Porównanie obu klasyfikacji zostało przedstawione w Tab. 21.

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

| Stopień zaawansowania                                                                                                                                                                                                             | Ocena                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stopień I - Nowotwór ściśle ograniczony do szyjki macicy (zajęcie trzonu macicy należy pominąć)</b>                                                                                                                            |                                                                                                                                                   |
| IA                                                                                                                                                                                                                                | inwazyjny rak szyjki macicy, który może być rozpoznany tylko pod mikroskopem z maksymalną głębokością naciekania podścieliska < 5 mm <sup>a</sup> |
| IA1                                                                                                                                                                                                                               | głębokość inwazji podścieliska < 3 mm                                                                                                             |
| IA2                                                                                                                                                                                                                               | głębokość inwazji podścieliska ≥ 3 mm i < 5 mm                                                                                                    |
| IB                                                                                                                                                                                                                                | inwazyjny rak szyjki macicy z głębokością naciekania podścieliska ≥ 5 mm, zmiana ograniczona do szyjki macicy <sup>b</sup>                        |
| IB1                                                                                                                                                                                                                               | głębokość inwazji podścieliska ≥ 5 mm i największy wymiar zmiany < 2 cm                                                                           |
| IB2                                                                                                                                                                                                                               | inwazyjny rak szyjki macicy i największy wymiar zmiany ≥ 2 i < 4 cm                                                                               |
| IB3                                                                                                                                                                                                                               | inwazyjny rak szyjki macicy i największy wymiar zmiany ≥ 4 cm                                                                                     |
| <b>Stopień II - Nacieki nowotworowe wychodzą poza macicę, ale nie obejmuje 1/3 dolnej części pochwy oraz ścian miednicy</b>                                                                                                       |                                                                                                                                                   |
| IIA                                                                                                                                                                                                                               | nowotwór ograniczony do 2/3 górnej części pochwy bez zajęcia przymacicz                                                                           |
| IIA1                                                                                                                                                                                                                              | największy wymiar zmiany < 4 cm                                                                                                                   |
| IIA2                                                                                                                                                                                                                              | największy wymiar zmiany ≥ 4 cm                                                                                                                   |
| IIB                                                                                                                                                                                                                               | nowotwór nacieka przymacicza, ale nie dochodzi do ścian miednicy                                                                                  |
| <b>Stopień III - Nacieki nowotworowe obejmują 1/3 dolną część pochwy i/lub przymacicza aż do kości miednicy i/lub wodonercze bądź nerka niewydzielająca moczu i/lub przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych/okołoaortalnych</b> |                                                                                                                                                   |
| IIIA                                                                                                                                                                                                                              | nacieki obejmują 1/3 dolną część pochwy, ale nie dochodzi do kości miednicy                                                                       |
| IIIB                                                                                                                                                                                                                              | nacieki dochodzą do ścian miednicy i/lub wodonercze bądź nerka niewydzielająca                                                                    |
| IIIC                                                                                                                                                                                                                              | przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych i/lub okołoaortalnych <sup>c</sup>                                                                      |
| IIIC1                                                                                                                                                                                                                             | zajęcie tylko węzłów chłonnych miedniczych                                                                                                        |
| IIIC2                                                                                                                                                                                                                             | zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych                                                                                                          |
| <b>Stopień IV - Nowotwór wychodzi poza miednicę lub (potwierdzony biopsją) nacieki błony śluzowej pęcherza moczowego lub odbytnicy</b>                                                                                            |                                                                                                                                                   |
| IVA                                                                                                                                                                                                                               | nacieki pęcherza moczowego i/lub odbytnicy                                                                                                        |
| IVB                                                                                                                                                                                                                               | przerzuty odległe                                                                                                                                 |

<sup>a</sup> Badania obrazowe i histopatologiczne mogą być zastosowane w celu uzupełnienia danych klinicznych w odniesieniu do wielkości guza i rozległości naciekania we wszystkich stopniach zaawansowania;

<sup>b</sup> Zajęcie przestrzeni naczyniowej/limfatycznej nie zmienia stopnia zaawansowania;

<sup>c</sup> Przy określaniu stopnia IIIC należy odnotować jaką metodą została użyta – r (badania obrazowe) lub p (badanie histopatologiczne/cytopatologiczne). W przypadku wątpliwości należy rozpoznać niższy stopień zaawansowania.

### 2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

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

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

W przypadku drobnokomórkowego raka neuroendokrynnego – rzadkiego nowotworu szyjki macicy, który stanowi około 2% wszystkich nowotworów tego narządu, mogą występować zespoły paraneoplastyczne, zespół Cushinga, hiperkalcemia oraz zaburzenia neurologiczne (Onkonet).

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

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

## 2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

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

### 2.1.4.1 Śmiertelność

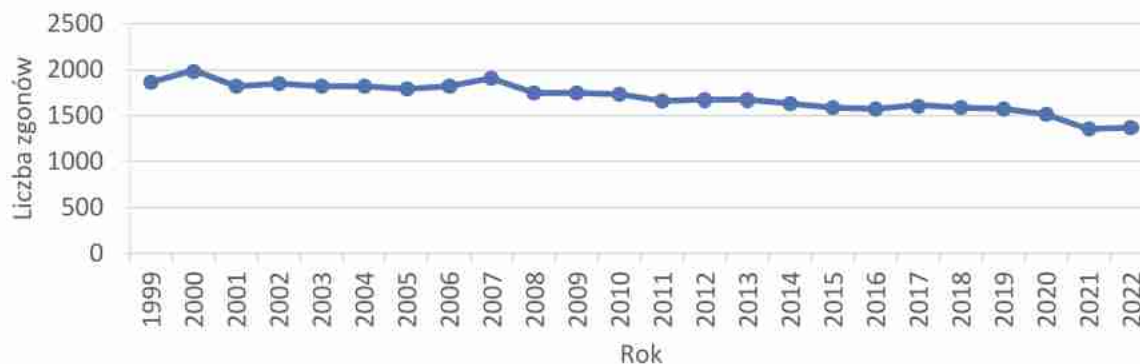
W Polsce zgony na raka szyjki macicy stanowią jeden z głównych problemów onkologicznych. W innych krajach europejskich, odnotowany spadek liczby zgonów związanych z rakiem szyjki macicy nastąpił głównie dzięki badaniom przesiewowym. Według Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej wysoka zachorowalność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

W 2022 roku wśród kobiet, rak szyjki macicy znajdował się na 11. miejscu (za rakiem płuca (C34), piersi (C50), jelita grubego (C18), jajnika (C56), trzustki (C25), trzonu macicy (C54), rakiem złośliwym bez określenia jego umiejscowienia (C80), żołądka (C16), odbytnicy (C20) i mózgu (C71)) pod względem przyczyn zgonów nowotworowych - 3,1% zgonów (Ryc. 3). Standaryzowany względem populacji świata współczynnik umieralności dla raka szyjki macicy w Polsce w 2022 roku wynosił 3,4/100 000 kobiet (KRN raport).

Ryc. 3 Struktura zgonów na nowotwory u kobiet w Polsce w 2022 roku (KRN raport).

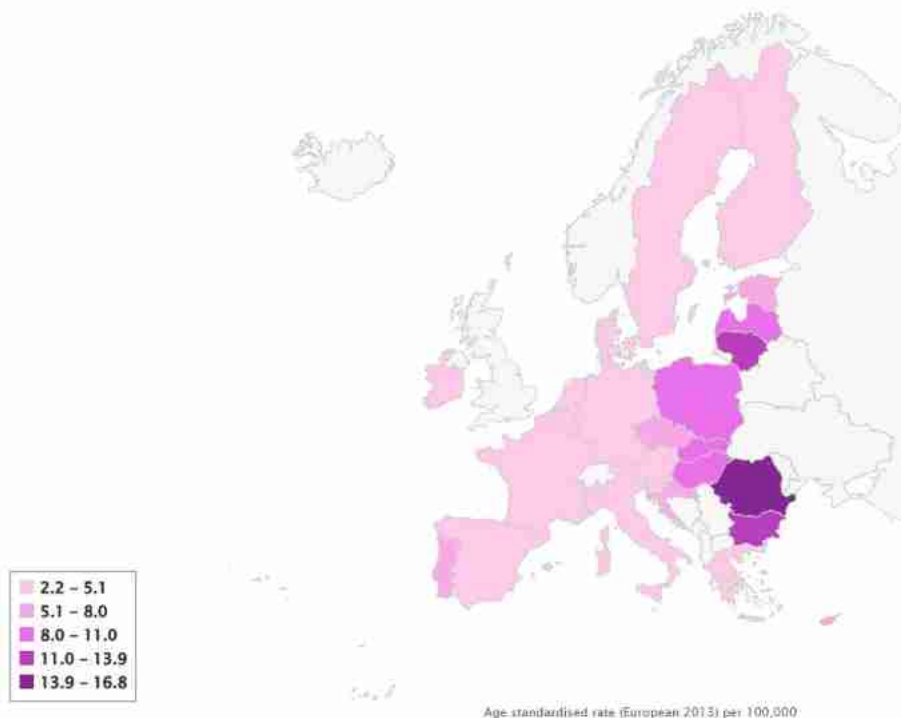
| Kod nowotworu | Liczba zgonów | ASW   | ASE   | Wsp. surowy | Ryzyko skumulowane | Udział odsetkowy ▼ |
|---------------|---------------|-------|-------|-------------|--------------------|--------------------|
| C34           | 7 922         | 15,96 | 36,69 | 40,53       | 4,16               | 17,88              |
| C50           | 6 611         | 13,69 | 31,21 | 33,82       | 3,86               | 14,92              |
| C18           | 3 530         | 6,16  | 16,50 | 18,06       | 2,25               | 7,97               |
| C56           | 2 550         | 5,75  | 12,08 | 13,05       | 1,34               | 5,76               |
| C25           | 2 464         | 4,67  | 11,50 | 12,61       | 1,43               | 5,56               |
| C54           | 1 755         | 3,09  | 8,18  | 8,98        | 1,08               | 3,96               |
| C80           | 1 728         | 3,00  | 8,04  | 8,84        | 1,09               | 3,90               |
| C16           | 1 546         | 3,06  | 7,33  | 7,91        | 0,93               | 3,49               |
| C20           | 1 388         | 2,49  | 6,46  | 7,10        | 0,86               | 3,13               |
| C71           | 1 386         | 3,56  | 6,60  | 7,09        | 0,73               | 3,13               |
| C53           | 1 374         | 3,38  | 6,53  | 7,03        | 0,70               | 3,10               |

W Polsce na przestrzeni lat 2000 - 2022 obserwowano spadek liczby zgonów z powodu raka szyjki macicy (Ryc. 4). Największą liczbę zgonów odnotowano w 2000 roku - 1 987. Od tego czasu obserwuje się stopniowy spadek liczby zgonów, który w 2022 roku wyniósł 1 374. Spadek ten może być związany z pojawieniem się programu profilaktycznego dotyczącego wykrywania raka szyjki macicy, w ramach którego wykonuje się bezpłatne badanie cytologiczne. Populacyjny Program Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy istnieje w Polsce od 2005 roku (Zwrotnik raka, MZ).

**Ryc. 4 Liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy w Polsce w latach 2000 - 2022 (KRN raport).**

W 2022 roku na świecie odnotowano około 349 tys. zgonów z powodu raka szyjki macicy - nowotwór ten zajmuje czwarte miejsce pod względem liczby zgonów na nowotwory wśród kobiet (za rakiem piersi, rakiem płuca i rakiem jelita grubego). Około 90% z nich miało miejsce w krajach o niskich i średnich dochodach, co wskazuje na kluczowe znaczenie programów profilaktycznych. Obecnie istnieją programy umożliwiające szczepienie przeciwko HPV, a kobietom regularne badania przesiewowe i odpowiednie leczenie (GLOBOCAN 2024).

W 2022 roku w krajach Unii Europejskiej z powodu raka szyjki macicy zmarło prawie 14 tys. kobiet. Pomimo spadku śmiertelności w Polsce, posiada ona jeden z najwyższych współczynników umieralności (10,5/100 000 kobiet) w stosunku do innych krajów europejskich (średnia dla Unii Europejskiej - EU-27 wynosi 5,3/100 000 kobiet) (Ryc. 5, Tab. 2). Wyższe wskaźniki śmiertelności są obserwowane w Rumunii, Bułgarii i Litwie, a Polska na tle całej Unii Europejskiej znajduje się na 4 miejscu (ECIS 2024).

**Ryc. 5 Szacowana śmiertelność na raka szyjki macicy według kraju w 2022 roku (ECIS 2024).**

Tab. 2. Szacowana śmiertelność na raka szyjki macicy według kraju w 2022 roku (ECIS 2024).

| Kraj       | Wskaźnik standaryzowany wiekiem (Europa 2013) na 100 000 |
|------------|----------------------------------------------------------|
| Rumunia    | 16,8                                                     |
| Bułgaria   | 11,1                                                     |
| Litwa      | 11,0                                                     |
| Polska     | 10,5                                                     |
| Łotwa      | 9,8                                                      |
| Słowacja   | 9,6                                                      |
| Węgry      | 8,6                                                      |
| Estonia    | 7,3                                                      |
| Portugalia | 6,7                                                      |
| Czechy     | 6,3                                                      |
| Cypr       | 6,0                                                      |
| Chorwacja  | 5,8                                                      |
| EU-27      | 5,3                                                      |
| Słowenia   | 4,9                                                      |
| Niemcy     | 4,2                                                      |
| Szwecja    | 4,2                                                      |
| Francja    | 4,1                                                      |
| Grecja     | 4,1                                                      |
| Irlandia   | 3,9                                                      |
| Belgia     | 3,7                                                      |
| Austria    | 3,6                                                      |
| Dania      | 3,6                                                      |
| Luksemburg | 3,4                                                      |
| Włochy     | 3,0                                                      |
| Holandia   | 3,0                                                      |
| Hiszpania  | 2,9                                                      |
| Malta      | 2,5                                                      |
| Finlandia  | 2,2                                                      |

#### 2.1.4.2 Chorobowość

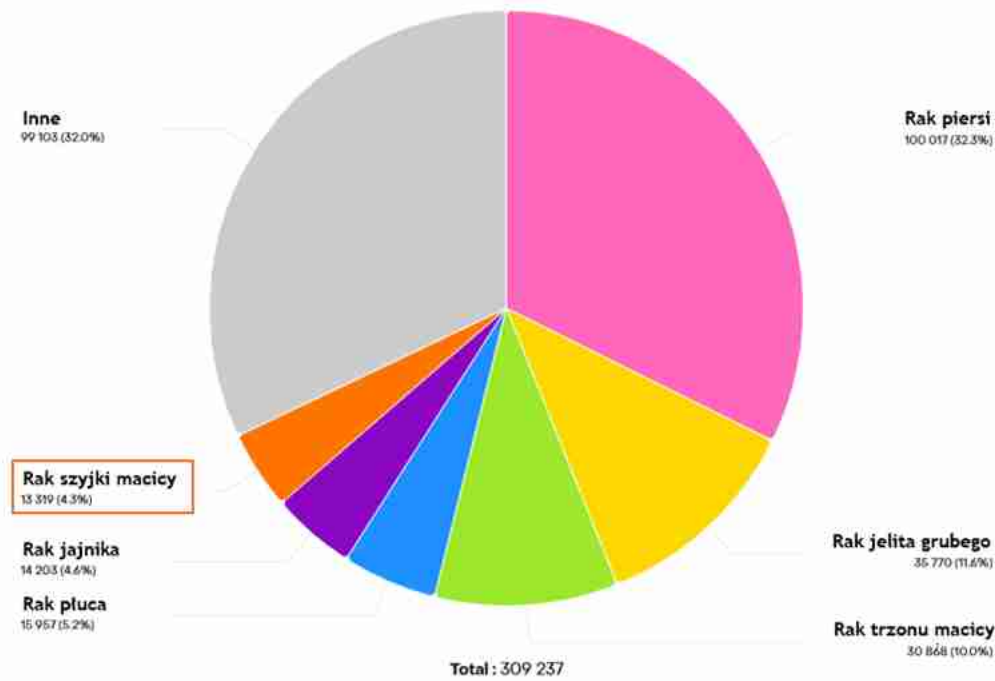
Rak szyjki macicy jest szóstym co do częstości występowania nowotworem wśród kobiet w Polsce (po raku piersi, jelita grubego, płuca, jajnika, trzonu macicy). Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2022 roku w Polsce, 5-letnia chorobowość na raka szyjki macicy wyniosła 13 319 przypadków, co stanowi 4,3% ogólnej liczby kobiet chorych na nowotwory (Ryc. 6; GLOBOCAN 2024).

W 2022 roku na świecie, według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN, współczynnik 5-letniej chorobowości na raka szyjki macicy został oszacowany na 49,8/100 000 kobiet. Najwyższy współczynnik chorobowości odnotowano w Ameryce Łacińskiej i na Karaibach (58,6/100 000 kobiet), następnie w Europie (53,8/100 000 kobiet), Azji (52,2/100 000 kobiet) i Afryce (40,7/100 000 kobiet) (Tab. 3; GLOBOCAN 2024).

W 2022 roku w Europie, 5-letnia chorobowość na raka szyjki macicy została oszacowana na 207 993 przypadków co sprawia, że rak szyjki macicy jest 11. najczęściej występującym nowotworem w tym regionie. Oszacowane wartości chorobowości wahały się od 65 441 przypadków w Rosji do 50 przypadków dla Malty. W Niemczech chorobowość na raka szyjki macicy została oszacowana na 17 336 przypadków, w Wielkiej Brytanii na 12 964 przypadków, Francji - 11 563 przypadków, Włoch - 8 802 przypadków i Hiszpanii - 7 481 przypadków (GLOBOCAN 2024).

Zgodnie z danymi SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*), przeżycie chorych na raka szyjki macicy różni się w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu. Szacowane **5-letnie przeżycie** wynosi 91,1% u kobiet z rakiem szyjki macicy ograniczonym do pierwotnej lokalizacji, 60,8% u kobiet, u których nowotwór rozprzestrzenił się do regionalnych węzłów chłonnych i 19,4% u pacjentek z przerzutowym rakiem szyjki macicy (SEER).

Ryc. 6 Chorobowość 5-letnia na nowotwory wśród kobiet w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).



Tab. 3 Chorobowość 5-letnia na raka szyjki macicy na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).

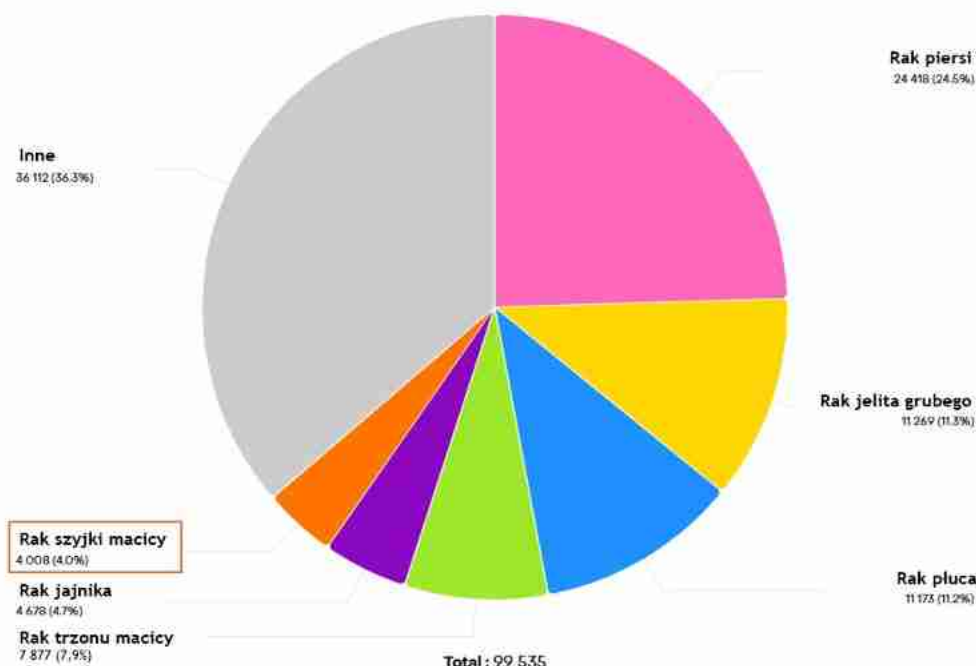
| Region                                                  | 5-letnia chorobowość (liczba przypadków) | 5-letnia chorobowość (współczynnik chorobowości/100 000 kobiet)* |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Azja                                                    | 1 186 812                                | 52,2                                                             |
| Afryka                                                  | 286 448                                  | 40,7                                                             |
| Europa                                                  | 207 993                                  | 53,8                                                             |
| Ameryka Łacińska i Karaiby                              | 198 107                                  | 58,6                                                             |
| Ameryka Północna                                        | 61 427                                   | 32,6                                                             |
| Oceania                                                 | 7 734                                    | 35,4                                                             |
| *współczynnik standaryzowany względem populacji świata. |                                          |                                                                  |

### 2.1.4.3 Zapadalność

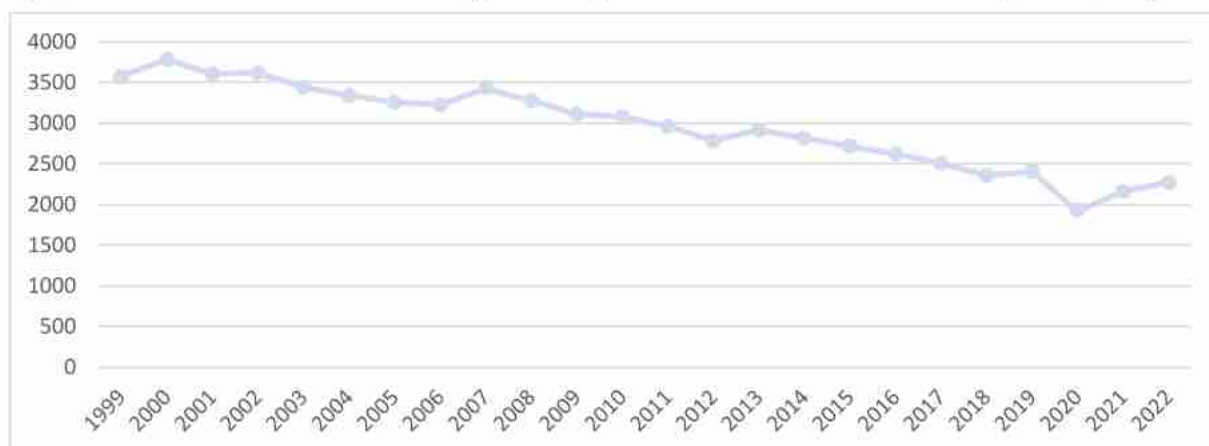
W Polsce w 2022 roku, rak szyjki macicy znalazł się na 6. miejscu (za rakiem piersi, jelita grubego, płuca, trzonu macicy i jajnika) wśród najczęściej rejestrowanych nowotworów u kobiet – 4,0% nowotworów (Ryc. 7). Standaryzowany względem wieku współczynnik zapadalności na raka szyjki macicy w Polsce w 2022 roku wynosił 7,0/100 000 kobiet (GLOBOCAN 2024, KRN raport).

W Polsce na przestrzeni lat 2000 – 2022 zaobserwowano spadek liczby zachorowań z powodu raka szyjki macicy (Ryc. 8). Największą liczbę zachorowań odnotowano w 2000 roku – 3 777 nowych przypadków. Od tego czasu obserwuje się stopniowy spadek liczby nowych przypadków, który w 2022 roku wyniósł 2 267 (KRN raport).

Ryc. 7 Struktura zachorowań na nowotwory u kobiet w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).



Ryc. 8 Liczba zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce w latach 2000 – 2022 (KRN raport).



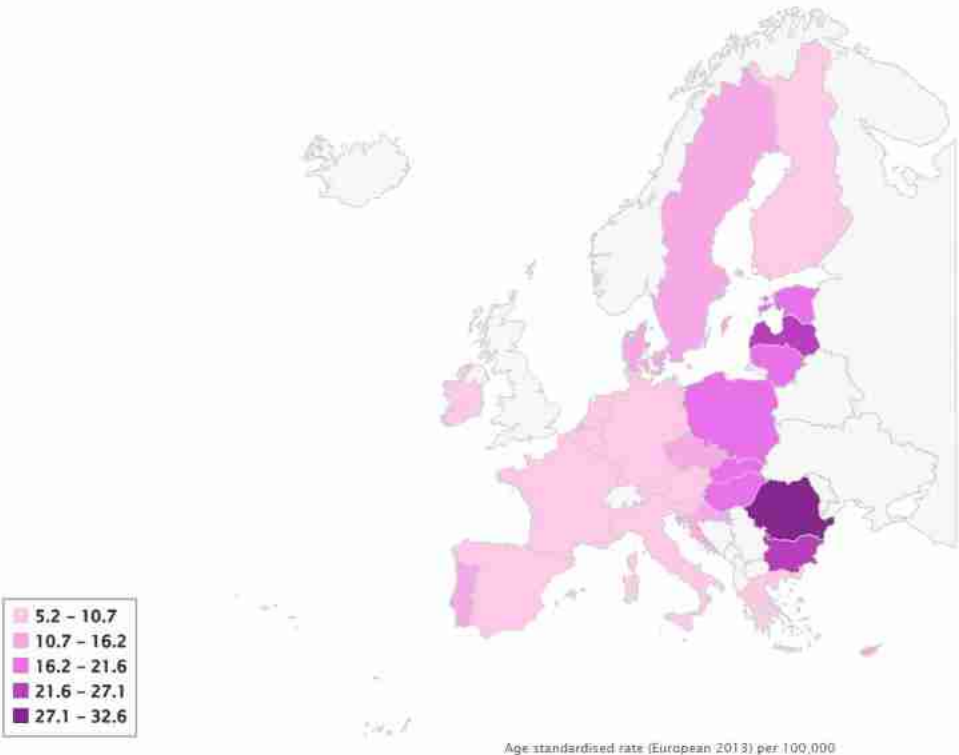
W 2022 roku na świecie, według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN, współczynnik zapadalności na raka szyjki macicy został oszacowany na 14,1/100 000 kobiet. Najwyższy współczynnik zapadalności odnotowano w Afryce (26,4/100 000 kobiet), następnie w Ameryce Łacińskiej i na Karaibach (15,1/100 000 kobiet), Azji (13,9/100 000 kobiet) i Europie (10,6/100 000 kobiet) (Tab. 4; GLOBOCAN 2024).

Tab. 4 Zapadalność na raka szyjki macicy na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).

| Region                                                  | Liczba nowych przypadków | Współczynnik zapadalności/100 000 kobiet* |
|---------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| Azja                                                    | 397 082                  | 13,9                                      |
| Afryka                                                  | 125 699                  | 26,4                                      |
| Ameryka Łacińska i Karaiby                              | 63 171                   | 15,1                                      |
| Europa                                                  | 58 219                   | 10,6                                      |
| Ameryka Północna                                        | 15 654                   | 6,4                                       |
| Oceania                                                 | 2 476                    | 9,6                                       |
| *współczynnik standaryzowany względem populacji świata. |                          |                                           |

W 2022 roku w Unii Europejskiej odnotowano 28 211 zachorowań na raka szyjki macicy, a standaryzowany względem wieku współczynnik zapadalności wyniósł 11,7/100 000 kobiet. Pomimo spadku zachorowalności w Polsce, posiada ona jeden z najwyższych współczynników zachorowalności (19,4/100 000 kobiet) w stosunku do innych krajów europejskich (średnia dla Unii Europejskiej - EU-27 wynosi 11,7/100 000 kobiet) (Ryc. 9, Tab. 5). Wyższe wskaźniki zapadalności są obserwowane w Rumunii, Bułgarii i Łotwie, a Polska na tle całej Unii Europejskiej znajduje się na 4. miejscu (ECIS 2024).

Ryc. 9. Szacowana zachorowalność na raka szyjki macicy według kraju w 2022 roku (ECIS 2024).



Tab. 5. Szacowana zachorowalność na raka szyjki macicy według kraju w 2022 roku (ECIS 2024).

| Kraj       | Wskaźnik standaryzowany wiekiem (Europa 2013) na 100 000 |
|------------|----------------------------------------------------------|
| Rumunia    | 32,6                                                     |
| Bułgaria   | 22,7                                                     |
| Łotwa      | 22,7                                                     |
| Polska     | 19,4                                                     |
| Słowacja   | 19,3                                                     |
| Litwa      | 18,3                                                     |
| Węgry      | 18,0                                                     |
| Estonia    | 16,8                                                     |
| Portugalia | 15,2                                                     |
| Dania      | 12,8                                                     |
| Chorwacja  | 12,7                                                     |
| Czechy     | 11,8                                                     |
| EU-27      | 11,7                                                     |
| Szwecja    | 11,0                                                     |
| Cypr       | 10,8                                                     |
| Słowenia   | 10,5                                                     |
| Niemcy     | 10,2                                                     |
| Irlandia   | 9,7                                                      |
| Francja    | 9,2                                                      |
| Belgia     | 9,0                                                      |
| Holandia   | 8,7                                                      |
| Austria    | 8,5                                                      |
| Grecja     | 8,0                                                      |
| Hiszpania  | 7,8                                                      |
| Włochy     | 7,4                                                      |
| Luksemburg | 7,1                                                      |
| Finlandia  | 6,4                                                      |
| Malta      | 5,2                                                      |

### 2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Metoda leczenia raka szyjki macicy zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, a także od decyzji związanej z posiadaniem potomstwa. Ponad 40% kobiet z wczesnym rakiem szyjki macicy zostaje zdiagnozowana w wieku reprodukcyjnym i pragnie zachować płodność (Blecharz, Onkonet).

Wybierając metodę leczenia należy uwzględnić stopień zaawansowania nowotworu, ogólny stan zdrowia pacjentki, jej wiek oraz obecność chorób współistniejących. W związku z powyższymi uwarunkowaniami w terapii raka szyjki macicy stosuje się:

- zabiegi chirurgiczne (wycięcie stożka z szyjki macicy za pomocą specjalistycznej pętli - zabieg typu LEEP/LETZ (ang. *Loop Electrosurgical Excision Procedure/ Large Loop Excision of Transformation Zone*), usunięcie chorych części szyjki macicy za pomocą prądu - elektrokonizacja, usunięcie chorych części szyjki nożem chirurgicznym - konizacja, konizacja promieniem lasera, amputacja chirurgiczna szyjki macicy, histerektomia częściowa - usunięcie trzonu macicy, histerektomia całkowita - usunięcie

macicy w całości (trzonu oraz szyjki), histerektomia całkowita z przydatkami - usunięcie macicy w całości wraz z jej przydatkami, histerektomia radykalna - usunięcie macicy wraz z górną częścią pochwy oraz okolicznymi węzłami chłonnymi),

- radioterapię (np. brachyterapia, teleradioterapia, EBRT),
- chemioterapię (jednym z najbardziej aktywnych leków jest cisplatyna. Chemioterapia dwulekowa zawierająca cisplatynę w połączeniu z paklitakselem, topotekanem, gemcytabiną lub winorelbina jest standardem leczenia, a skuteczność tych schematów jest podobna. Wykazano, że u pacjentek wcześniej nieleczonych cisplatyna ma większą aktywność niż karboplatyna, ale u chorych poddanych wcześniej radiochemioterapii z zastosowaniem cisplatyny lekarz może rozważyć jej zastąpienie karboplatiną.),
- leczenie antyangiogenne (wyniki leczenia poprawia stosowanie wraz z chemioterapią bewacyzumabu),
- terapie skojarzone (np. chemioradioterapia + brachyterapia + chemioterapia, chemioradioterapia + brachyterapia, EBRT + chemioterapia i inne) (KRN baza wiedzy, Uro-vita 2024, Onkologiczne Centrum Kryzysowe 2024, NCCN 2024).

W zaawansowanym raku szyjki macicy, podstawę terapii stanowi leczenie skojarzone - operacyjne wraz z radiochemioterapią, stosowanymi w różnej kolejności. U pacjentek z zaawansowanym/rozsiałym bądź nawrotowym rakiem szyjki macicy chore w ramach leczenia systemowego mogą otrzymywać immunoterapię z wykorzystaniem pembrolizumabu oraz inhibitor angiogenezy - bewacyzumab, w połączeniu z chemioterapią. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej, w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stadium III-IVA rekomendowane jest również stosowanie chemioradioterapii z pembrolizumabem, który następnie stosowany jest jako terapia podtrzymująca (PTGO 2024).

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

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

## 2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia raka szyjki macicy. Zgodnie ze zdefiniowaną populacją

docelową, w niniejszym podrozdziale opisano rekomendacje dotyczące leczenia nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 11 wytycznych klinicznych pochodzących z lat 2013-2024, dotyczących leczenia miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy.

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia raka szyjki macicy przeprowadzono w dniu 6 listopada 2024 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się przygotowywaniem wytycznych klinicznych.

Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji/towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) z 2024 roku,
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) z 2015 roku,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku,
- *European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology / European Society of Pathology (ESGO/ESTRO/ESP)* z 2023 roku,
- *European Society of Medical Oncology (ESMO)* z 2017 roku,
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2024 roku,
- *National Cancer Institute (NCI)* z 2024 roku,
- *Society of Gynecologic Oncology (SGO)* z 2023 roku,
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* z 2022 roku,
- *British Gynaecological Cancer Society (BGCS)* z 2021 roku,
- *Agency for Clinical Innovation: Gynaecological Oncology Network (ACI)* z 2019 roku.

Z racji tego, że pembrolizumab w leczeniu raka szyjki macicy został zarejestrowany przez FDA w styczniu 2024 roku, a przez EMA w październiku 2024 roku, istnieje ograniczona liczba wytycznych praktyki klinicznej, odnoszących się do wnioskowanej technologii. **Zidentyfikowano trzy dokumenty z wytycznymi praktyki klinicznej, w których uwzględniono zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy.** Wytyczne PTGO z 2024 roku rekomendują aby w przypadku pacjentek z rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka (stadium zaawansowania IIIA, IIIB, IVA) stosować pembrolizumab w połączeniu z jednoczesną chemioradioterapią, a następnie jako terapia podtrzymująca. Wytyczne NCCN z 2024 roku wskazują, że pembrolizumab może być dodawany do chemioradioterapii tylko u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium III-IVA według FIGO 2014. W kolejnych wytycznych zwrócono uwagę, że zróżnicowane sekwencjonowanie chemioradioterapii i blokady immunologicznych punktów kontrolnych wymaga dalszych badań, a jako przykład podano badanie KEYNOTE-A18 (badanie analizujące skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią) (SGO 2023).

Według wytycznych NCI z 2024 roku, ESGO/ESTRO/ESP z 2023 roku, PTG z 2015 roku i PTOK z 2013 roku, w przypadku leczenia zaawansowanego zalecana jest chemoradioterapia. Stosuje się cisplatynę (40 mg/m<sup>2</sup>) raz w tygodniu w czasie napromieniania. U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną można stosować karboplatynę.

Z kolei wytyczne SGO z 2023 roku, ASCO z 2022 roku, BGCS z 2021 roku i ACI z 2019 roku wskazują, że oprócz stosowania radioterapii z jednoczesną chemioterapią opartą na związkach platyny, znaczenie ma również brachyterapia. Brachyterapia stanowi integralną część leczenia u pacjentek poddawanych leczeniu z intencją wyleczenia.

Tab. 6. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka szyjki macicy.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PTGO 2024 (Polska)             | <p><i>Przypadki FIGO IB2-IVA z zachowaną macicą</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentek wysokiego ryzyka (z dwoma lub więcej węzłami przerzutowymi* lub kliniczno-radiologicznym FIGO IIIA, IIIB, IVA niezależnie od węzłów) <b>pembrolizumab w połączeniu z jednoczesną chemioradioterapią, a następnie jako terapia podtrzymująca</b> stanowi optymalny wybór (stopień rekomendacji 1).</li> </ul> <p>*Węzły przerzutowe muszą mieć co najmniej 1,5 cm w osi krótkiej.</p> <p><u>System klasyfikacji zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO)</u></p> <p>Kategoria 1 - siła dowodu I lub II (jednomyślność zespołu PTGO)*</p> <p>Kategoria 2A - siła dowodu III (jednomyślność zespołu PTGO)*</p> <p>Kategoria 2B - siła dowodu IV lub V (jednomyślność zespołu PTGO) *lub siła dowodu III (brak jednomyślności zespołu PTGO)*</p> <p>Kategoria 3 - każda siła dowodu, gdy zespół PTGO uważa, że procedura warunkowo może być zastosowana, ale nie jest właściwa (jednomyślność)*</p> <p>*jednomyślność <math>\geq 85\%</math> członków zespołu na TAK.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| PTG 2015 (Polska)              | <p>Pierwszy etap leczenia w zaawansowanym raku szyjki macicy polega na zastosowaniu radiochemioterapii. Stosuje się cisplatynę (<math>40 \text{ mg/m}^2</math>) raz w tygodniu w czasie napromieniania. Im niższy stopień zaawansowania, tym więcej chorych zostanie tym sposobem wyleczonych. U pozostałych choroba przyjmie postać przetrwałą lub nastąpi jej nawrót w różnie długim czasie od zakończenia radiochemioterapii.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| PTOK 2013 (Polska)             | <p><u>Leczenie w zależności od zaawansowania nowotworu IIB-IVA</u></p> <p>Pierwotna radiochemioterapia (ang. <i>radiochemiotherapy</i>, RCTH) jest postępowaniem z wyboru w stopniach od IIB do IVA. Wyniki badań z losowym doбором chorych oraz ich metaanaliza wykazały przewagę RCTH nad samodzielną radioterapią (ang. <i>radiotherapy</i>, RTH) u chorych na zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy. Leczenie skojarzone jest standardem postępowania o założeniu radykalnym u chorych w stopniach zaawansowania od IB2 do IVA. Korzyści z leczenia skojarzonego są znacząco większe u chorych w niższych stopniach zaawansowania (bezwzględne różnice w przeżyciach po 5-letniej obserwacji wynoszą 10% wobec 7% i 3%, odpowiednio u chorych z zaawansowaniem w stopniach IB-IIA, IIB i IIIB-IVA). Podczas RCTH najczęściej jest stosowana cisplatyna w monoterapii (jednorazowa dawka <math>40 \text{ mg/m}^2</math> w odstępach 7-dniowych). U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną można stosować karboplatinę lub RCTH bez pochodnej platyny. Radiochemioterapia zwiększa ryzyko powikłań żołądkowo-jelitowych oraz hematologicznych. Odległe powikłania leczenia skojarzonego są słabo znane.</p> <p>Dane z jednego badania III fazy z zastosowaniem cisplatyny wraz z gemcytabiną w trakcie RTH i następnie – po zakończeniu – w fazie leczenia adiuwantowego wskazują na możliwość poprawy wyników leczenia przy zastosowaniu 2 leków łącznie z RTH.</p> |
| ESGO/ESTRO/ESP 2023 (Europa)   | <p><i>Postępowanie w miejscowo zaawansowanym raku szyjki macicy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ostateczna radioterapia powinna w miarę możliwości obejmować jednoczesną chemioterapię [I, A].</li> <li>Brachyterapia sterowana obrazem (ang. <i>image-guided brachytherapy</i>, IGBT) jest niezbędnym elementem ostatecznej radioterapii i nie powinna być zastępowana zewnętrznym napromienianiem (fotonowym lub protonowym). Jeśli brachyterapia (ang. <i>brachytherapy</i>, BT) nie jest dostępna, pacjenci powinni być kierowani do ośrodka, w którym można ją wykonać [III, B].</li> <li>Ogólne zalecenia dotyczące przepisywania chemioradioterapii (ang. <i>chemoradiotherapy</i>, CRT) i IGBT są następujące [III, B]:</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <p>- Do konturowania celu należy stosować obrazowanie 3D (preferencyjnie zarówno MRI, jak i PET-TK) z pacjentem w pozycji do leczenia.</p> <p>- Zaleca się zastosowanie radioterapii wiązką zewnętrzną (ang. <i>external beam radiotherapy</i>, EBRT) w dawce 45 Gy/25 frakcji lub 46 Gy/23 frakcje z wykorzystaniem techniki modulacji intensywności lub łuku wolumetrycznego.</p> <p>- Należy zastosować dodatkową dawkę promieniowania na patologiczne LN w obrazowaniu, preferencyjnie przy użyciu jednoczesnego zintegrowanego boostu (60 Gy EQD2, połączona EBRT i szacunkowa dawka z IGBT).</p> <p>- Standardem jest jednoczesne podawanie cotygodniowej cisplatyny. Jednak cotygodniowa karboplatyna lub hipertermia mogą być rozważane jako opcja alternatywna dla pacjentów nieodpowiadających na cisplatynę.</p> <p>- Adaptacyjna brachyterapia sterowana obrazem (IGABT) (preferencyjnie MRI), w tym dostęp do technik wewnątrzjamowych/śródmiażdżowych, są potrzebne do uzyskania wystarczająco wysokiej dawki, aby zapewnić wysoki wskaźnik kontroli miejscowej w zaawansowanych przypadkach ze słabą odpowiedzią na początkową CTRT. Jest to szczególnie ważne w przypadku histologii innej niż płaskonabłonkowa.</p> <p>- Należy unikać wzmacniania guza pierwotnego i/lub parametru za pomocą EBRT. Całkowity czas leczenia obejmujący zarówno CTRT, jak i IGBT nie powinien przekraczać 7 tygodni.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PALND (co najmniej do tętnicy kręzkowej dolnej) może być wykorzystana do oceny potrzeby planowej EBRT okołoaortalnej u pacjentów z ujemnymi węzłami chłonnymi okołoaortalnymi (PALN) i dodatnim PLN w badaniu obrazowym [IV, C].</li> <li>• Jeśli nie wykonano PALND, ocenę ryzyka mikroskopowego zajęcia węzłów okołoaortalnych i wskazania do planowego napromieniania okołoaortalnego można oprzeć na liczbie dodatnich węzłów poziomu 1 (biodrowych zewnętrznych, międzybiodrowych, biodrowych wewnętrznych) w badaniu obrazowym (np. &gt;2 dodatnie węzły). Jednak planowe napromienianie para-aorty powinno być zawsze stosowane u pacjentów, u których w badaniu obrazowym stwierdzono nawet jeden dodatni węzeł na poziomie 2 (biodrowy wspólny) lub wyższym. Pachwina powinna być również uwzględniona w planowanym napromienianiu u pacjentek z zajęciem przez nowotwór dolnej jednej trzeciej pochwy [IV, B].</li> <li>• Chirurgiczne usunięcie dużych patologicznych węzłów miednicznych i/lub okołoaortalnych przed ostateczną CTRT nie jest rutynowo zalecane [IV, D].</li> <li>• Nie zaleca się stosowania NACT u pacjentów, którzy są kandydatami do wcześniejszej ostatecznej CTRT i IGBT poza badaniami klinicznymi [II, D].</li> <li>• Chemioterapia uzupełniająca po ostatecznym CTRT i IGBT nie poprawia przeżycia i zwiększa toksyczność i nie powinna być stosowana poza badaniami klinicznymi [IV, D]. Nie należy wykonywać histerektomii uzupełniającej po ostatecznym CTRT i IGBT, ponieważ nie poprawia ona przeżycia i wiąże się ze zwiększoną chorobowością okołoperacyjną i późną [II, E].</li> <li>• Pacjentki z przetrwałym guzem 3-6 miesięcy po ostatecznej CTRT i BT i bez dowodów na chorobę regionalną lub przerzutową powinny być kierowane do wyspecjalizowanych ośrodków w celu oceny konieczności i możliwości wykonania operacji ratunkowej (patrz postępowanie w przypadku nawrotu choroby i sekcje dotyczące działań następnych) [IV, B].</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I - przynajmniej jedno duże randomizowane, kontrolowane badanie o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności,</p> <p>II - Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność,</p> <p>III - Prospektywne badania kohortowe,</p> <p>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne,</p> <p>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A - silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane,</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <p>B - silnie lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane,</p> <p>C - niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itd.), opcjonalnie,</p> <p>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, ogólnie nie zalecane,</p> <p>E - silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie są zalecone</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ESMO 2017 (Europa)             | <p><i>Postępowanie w przypadku choroby miejscowej/lokoregionalnej</i></p> <p><u>Chemioradioterapia w miejscowo zaawansowanym raku szyjki macicy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CTRT jest standardem opieki nad pacjentami z ciężką postacią choroby IB2-IV od prawie dwóch dekad, wykazując poprawę zarówno w DFS, jak i OS dzięki skojarzonej chemioterapii i RTH w porównaniu ze standardową RTH/hydroksymocznikiem [I,A].</li> <li>Najczęściej stosowanym schematem jest cisplatyna podawana co tydzień w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>, chociaż w analizie statystycznej wykazano znaczące korzyści ze stosowania leków innych niż platyna [I,A].</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I - Przynajmniej jedno duże randomizowane, kontrolowane badanie o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności,</p> <p>II - Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność,</p> <p>III - Prospektywne badania kohortowe,</p> <p>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne,</p> <p>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A - silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane,</p> <p>B - silnie lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane,</p> <p>C - niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itd.), opcjonalnie,</p> <p>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, ogólnie nie zalecane,</p> <p>E - silne dowody</p> |
| NCCN 2024 (Stany Zjednoczone)  | <p><i>Terapia raka szyjki macicy w stadium IB3, IIA2, IIB, III lub IVA (wg FIGO 2018) dla pacjentów niepoddanych operacji pierwotnej</i></p> <p>Pacjentki z rakiem szyjki macicy w stadium IB3, IIA2, IIB, III lub IVA przechodzą dodatkowe postępowanie jakimi może być obrazowanie radiologiczne lub chirurgia z limfadenektomią okołoaortalną ± miedniczną.</p> <p>Jeśli pacjentka przeszła obrazowanie radiologiczne i wykazuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ujemną adenopatię jako pierwszą linię leczenia powinna przyjąć EBRT w obrębie miednicy połączonej z jednoczesną chemioterapią zawierającą platynę* i brachyterapię;</li> </ul> <p>*Jednoczesna chemioterapia zawierająca platynę z EBRT wykorzystuje cisplatynę jako pojedynczy lek (lub karboplatinę w przypadku nietolerancji cisplatyny). <b>Pembrolizumab może być dodawany do chemioradioterapii tylko u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium III-IVA według FIGO 2014.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dodatnią adenopatię: <ul style="list-style-type: none"> <li>węzeł miednicy dodatni; węzeł chłonny okołoaortalny ujemny: pierwsza linia leczenia polega na podaniu EBRT w obrębie miednicy połączonej z jednoczesną chemioterapią zawierającą platynę i brachyterapię oraz można rozważyć EBRT węzłów chłonnych okołoaortalnych lub przechodzi się chirurgiczną ocenę węzłów chłonnych okołoaortalnych. Jeśli jest para-aortalnie ujemna taka pacjentka przechodzi EBRT w obrębie miednicy połączonej z jednoczesną chemioterapią zawierającą platynę i brachyterapię, a jeśli jest</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <p>para-aortalnie dodatnia - EBRT o rozszerzonym polu z jednoczesną chemioterapią zawierającą platynę i brachyterapię;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o węzeł miednicy dodatni; węzeł chłonny okołoaortalny dodatni: pierwsza linia leczenia polega na podaniu EBRT o rozszerzonym polu z jednoczesną chemioterapią zawierającą platynę i brachyterapię;</li> <li>o odległe przerzuty potwierdzone biopsją zgodnie ze wskazaniami klinicznymi: pierwsza linia leczenia polega na podaniu terapii systemowej ± zindywidualizowana radioterapia.</li> </ul> <p>Jeśli pacjentka przeszła operację chirurgiczną z limfadenektomią okołoaortalną ± miedniczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• negatywna: pierwsza linia leczenia polega na podaniu EBRT w obrębie miednicy połączonej z jednoczesną chemioterapią zawierającą platynę* i brachyterapię;</li> </ul> <p>*Jednoczesna chemioterapia zawierająca platynę z EBRT wykorzystuje cisplatynę jako pojedynczy lek (lub karboplatinę w przypadku nietolerancji cisplatyny). <b>Pembrolizumab może być dodawany do chemioradioterapii tylko u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium III-IVA według FIGO 2014.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pozytywna: <ul style="list-style-type: none"> <li>o dodatni węzeł chłonny miednicy i ujemny węzeł chłonny para-aortalny według oceny chirurgicznej: pierwsza linia leczenia polega na podaniu EBRT w obrębie miednicy połączonej z jednoczesną chemioterapią zawierającą platynę i brachyterapię;</li> <li>o dodatni węzeł chłonny okołoaortalny w badaniu chirurgicznym: pacjentka musi przejść dalsze badania radiologiczne w kierunku wykrycia choroby przerzutowej zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Jeśli wykazuje negatywny wynik dla przerzutów odległych w pierwszej linii leczenia powinna przejść EBRT o rozszerzonym polu z jednoczesną chemioterapią zawierającą platynę i brachyterapię. Z kolei jeśli wykazuje pozytywny wynik dla przerzutów odległych, u takiej pacjentki powinno wykonać się biopsję podejrzanych obszarów według wskazań. Jeśli wynik jest negatywny pacjentka w ramach pierwszej linii leczenia powinna przejść EBRT o rozszerzonym polu z jednoczesną chemioterapią zawierającą platynę i brachyterapię. W przypadku pozytywnego wyniku powinna przejść terapię systemową ± zindywidualizowaną radioterapię.</li> </ul> </li> </ul> |
| NCI 2024 (Stany Zjednoczone)   | <p><i>Leczenie raka szyjki macicy w stadium IIB, III i IVA</i></p> <p>Leczenie raka szyjki macicy w stadium IIB, III i IVA może obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• radioterapię podawaną jednocześnie z chemioterapią</li> <li>• operację usunięcia węzłów chłonnych miednicy, a następnie radioterapię z chemioterapią lub bez niej.</li> </ul> <p>Większość osób z rakiem szyjki macicy w stadium IIB, III lub IVA otrzyma połączenie radioterapii zewnętrznej i wewnętrznej. Leki stosowane w chemioterapii, takie jak cisplatyna lub karboplatyna, mogą być podawane jednocześnie z radioterapią. Podawanie chemioterapii w tym samym czasie co radioterapia pomaga w lepszym działaniu radioterapii.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| SGO 2023 (Stany Zjednoczone)   | <p><i>Miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy</i></p> <p>Obecnym standardem leczenia miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy jest radioterapia wiązką zewnętrzną i jednoczesne cotygodniowe podawanie cisplatyny, przy czym cały cykl leczenia kończy się w ciągu 56 dni. Brachyterapia stanowi integralną część leczenia u pacjentek poddawanych leczeniu z intencją wyleczenia. Przy medianie obserwacji wynoszącej 4,3 roku, badanie EMBRACE-1 wykazało wskaźnik kontroli miejscowej &gt;90% u pacjentów, którzy otrzymali standardową opiekę. Niestety, małe, nieakademickie ośrodki są bardziej narażone na niekompletne lub przedłużające się leczenie napromienianiem. Badania wykazały, że przeżycie specyficzne dla przyczyny i przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) są gorsze u pacjentów, którzy nie otrzymują brachyterapii lub jeśli leczenie trwa dłużej niż 56 dni. Pacjenci rasy czarnej i latynoskiej rzadziej otrzymują brachyterapię, co podkreśla pilną potrzebę zajęcia się nierównościami społeczno-ekonomicznymi i rasowymi. Pacjentki powinny być kierowane do ośrodków dysponujących specjalistyczną wiedzą i odpowiednimi zasobami do leczenia raka szyjki macicy.</p> <p>W leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy oceniano kilka leków radiouczulających, w tym cisplatynę, 5-fluorouracyl (5FU), hydroksymocznik, gem-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <p>cytabinę i mitomycynę C. W pięciu wstępnych badaniach jednoczesna chemioradioterapia oparta na cisplatynie zmniejszyła ryzyko zgonu od 30% do 50%, co doprowadziło do alertu klinicznego <i>National Cancer Institute</i> (NCI) w 1999 r. i ustanowiło obecny standard radiouczulania. Uważa się, że chemioterapia zwiększa skuteczność napromieniania poprzez cytotoksyczność specyficzną dla cyklu komórkowego, synchronizację komórek do fazy bardziej wrażliwej na promieniowanie, zmniejszenie ponownego wzrostu guza i hamowanie naprawy uszkodzeń komórek wywołanych promieniowaniem. Trwające badania koncentrują się na dalszej poprawie wyników poprzez dodanie dodatkowych leków ogólnoustrojowych do cisplatyny i radioterapii. Dodanie gemcytabiny do chemioradioterapii cisplatyną, a następnie adiuwantowej chemioterapii gemcytabiną/cisplatyną było badane w badaniu III fazy i wykazało poprawę wyników w zakresie przeżycia po dodaniu gemcytabiny, ale kosztem zwiększonej toksyczności. Badanie NRG-GY006 (NCT2466971) nie wykazało korzyści z dodania triapiny, inhibitora rybonukleotydu, w skojarzeniu z cisplatyną i radioterapią w miejscowo zaawansowanym raku szyjki macicy.</p> <p>W celu poprawy przeżywalności w randomizowanym badaniu III fazy OUTBACK oceniano dodanie 4 cykli karboplatyny i paklitakselu po chemioradioterapii u pacjentek z chorobą wysokiego ryzyka (z dodatnimi węzłami chłonnymi w stopniu IB1, IB2, II, IIIB i IVA wg FIGO z 2008 r.); wykluczono pacjentki z zajęciem węzłów chłonnych para-aortalnych powyżej L3 lub L4. Wyniki wykazały zwiększoną toksyczność, ale brak różnicy w 5-letnim OS po dodaniu chemioterapii uzupełniającej.</p> <p>Immunoterapia w połączeniu z chemioradioterapią może przynieść dodatkowe korzyści w miejscowo zaawansowanym raku szyjki macicy wysokiego ryzyka. W badaniu CALLA, randomizowanym badaniu kontrolowanym III fazy, oceniano rolę jednoczesnego i adiuwantowego stosowania durvalumabu (inhibitora ligandu programowanej śmierci 1 [PD-L1]) do standardowej chemioradioterapii i nie wykazano poprawy w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS), pierwotnego punktu końcowego. Dalsze badanie biomarkerów, w tym PD-L1, może pomóc w identyfikacji pacjentów, którzy najprawdopodobniej odniosą korzyści z immunoterapii w leczeniu uzupełniającym. W chwili obecnej w trwających badaniach klinicznych badane są trzy dodatkowe inhibitory punktów kontrolnych: pembrolizumab (KEYNOTE-A18; NCT04221945) [28], atezolizumab (ATEZOLACC; NCT03612791) i dostarlimab (ATOMICC; NCT03833479). We wstępnym komunikacie prasowym ze wstępnie określonej analizy okresowej badania KEYNOTE-A18 odnotowano statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę PFS po dodaniu pembrolizumabu do chemioradioterapii, po której następowało leczenie podtrzymujące pembrolizumabem, w porównaniu z samą chemioradioterapią. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) przyznała priorytetowy przegląd z przewidywaną docelową datą decyzji 20 stycznia 2024 roku. Zastosowanie inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego jako leczenia uzupełniającego chemioradioterapię zostało niedawno zbadane w badaniu NRG-GY017, a wyniki wykazały lepszą immunogenność w porównaniu z jednoczesnym podawaniem atezolizumabu. Dlatego też zróżnicowane sekwencjonowanie chemioradioterapii i blokady immunologicznych punktów kontrolnych wymaga dalszych badań.</p> |
| ASCO 2022 (Stany Zjednoczone)  | <p>Podstawą pierwotnego leczenia miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy jest jednoczesna chemioradioterapia. Ponieważ ponad 90% wszystkich przypadków raka szyjki macicy to rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak i rak gruczolowo-płaskonabłonkowy, poniższe omówienie dotyczy tych typów. Wszystkie pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy są potencjalnymi kandydatkami do pierwotnej chemioradioterapii. Cotygodniowa cisplatyna w skojarzeniu z radioterapią jest podstawowym leczeniem z wyboru. W przypadku choroby w stadium IIA1 można rozważyć leczenie chirurgiczne z limfadenektomią zamiast pierwotnej chemioradioterapii. W stadium choroby od IIB do IVA sama operacja jest mało skuteczna, a operacja, po której następuje napromienianie, wykazała wyższy odsetek powikłań w porównaniu z pierwotną chemioradioterapią. Podwójne terapie oparte na cisplatynie w połączeniu z napromienianiem nie są już zalecane w rutynowej praktyce. Na przykład, cisplatyna i fluorouracyl (5FU) z jednoczesnym napromienianiem, w porównaniu z cisplatyną z pojedynczym lekiem i napromienianiem, nie wykazały korzyści w zakresie odsetka całkowitych odpowiedzi, przeżycia wolnego od progresji (PFS) lub 4-letniego przeżycia, przy jednoczesnym zwiększeniu zachorowalności. W przypadku pacjentów, którzy nie są optymalnymi kandydatami do leczenia cisplatyną, takich jak pacjenci z istniejącą wcześniej przewlekłą niewydolnością nerek lub znaczną wyjściową neuropatią, należy rozważyć cotygodniową kar-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <p>bopłatną dawkowaną według pola pod krzywą dwa. Poza karboplatiną istnieje niewiele dowodów na to, że inne leki mogą być stosowane w pierwszej linii w pierwotnej chemioradioterapii. Obiecujące badanie z zastosowaniem pojedynczej gemcytabiny wzbudziło potrzebę dalszych badań, a inne obejmujące pojedynczy FU i paklitaksel, również stosowane w przypadku nawrotu, nie wykazały odpowiednich profili korzyści w leczeniu pierwotnym, aby uzasadnić zalecenie. Jednak dla onkologa medycznego ważne jest, aby pamiętać, że zalecanym schematem leczenia miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy jest radioterapia wiązką zewnętrzną (EBRT) plus brachyterapia. EBRT dedykowana miednicy jest najczęstszą terapią początkową i powinna obejmować miejsca choroby. Należy rozważyć napromienianie rozszerzonego pola obejmującego węzły chłonne okołoaortalne i jest ono rutynowo stosowane u pacjentów z wysokim zajęciem węzłów biodrowych wspólnych i okołoaortalnych, choć wiąże się to ze znaczną zachorowalnością. W tym okresie zaleca się rozpoczęcie brachyterapii u wszystkich pacjentów, gdy wystąpi odpowiednie obkurczenie guza, zwykle między trzecim a piątym tygodniem EBRT lub po jej zakończeniu. Cała radioterapia powinna zostać zakończona w ciągu 8 tygodni, a przerwy w leczeniu są odradzane ze względu na negatywny wpływ na odsetek wyleczeń. Nie ma dowodów na to, że chemioterapia uzupełniająca przynosi korzyści po zakończeniu pierwotnej chemioradioterapii, co wykazano w niedawnym badaniu OUTBACK.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| BGCS 2021 (Wielka Brytania)    | <p>Standardem leczenia miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy jest obecnie chemio-radioterapia obejmująca radioterapię wiązką zewnętrzną (EBRT), brachyterapię wewnątrznaczalnicową (BT) i jednoczesną chemioterapię cisplatiną.</p> <p><i>Rak szyjki macicy w stadium IIB, IIIA/IIIB, IVA (FIGO 2018)</i></p> <p>1) Ostateczna chemioradioterapia i brachyterapia z dodatkowym napromienianiem zajętych węzłów chłonnych jest zalecana u pacjentek z jednoznacznie zajętymi węzłami chłonnymi miednicy w badaniu obrazowym (patrz zasady radioterapii). Badanie Uterus-11 (NCT01049100), wieloośrodkowe badanie międzygrupowe III fazy Niemieckiej Grupy Radioterapii Onkologicznej i Grupy Nowotworów Ginekologicznych, zostało zaprojektowane w celu oceny roli chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium IIB-IV przed pierwotną chemioradioterapią w ramach prospektywnego randomizowanego projektu. Badanie zakończyło rekrutację, wyniki są oczekiwane.</p> <p>2) Usunięcie węzłów chłonnych okołoaortalnych (co najmniej do tętnicy kręzkowej dolnej) może być rozważane przed leczeniem w celu oceny stopnia zaawansowania, jeśli nie ma dowodów choroby w badaniach obrazowych (PET-TK zalecane do obrazowania węzłów).</p> <p>3) Wycięcie miednicy jest opcją w wybranych przypadkach z chorobą w stadium IVA.</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A - Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej; lub przegląd systematyczny RCT lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1+, mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników.</p> <p>B - Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2++, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1++ lub 1+</p> <p>C - Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2+, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2++.</p> <p>D - Poziom dowodów 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+</p> |
| ACI 2019 (Południowa Walia)    | <p><i>Postępowanie w przypadku stadium zaawansowania II-IVA</i></p> <p>Leczenie będzie zależeć od tego, czy pacjenci mają miejscowo zaawansowaną chorobę lub duże węzły w przedoperacyjnym badaniu TK. Jeśli mają normalne węzły w badaniu TK, takie pacjentki przechodzą napromienianie miednicy (+ para-aorty) z jednoczesną chemioterapią i brachyterapią. Jeśli mają duże (≥2 cm) węzły zaotrzewnowe wtedy należy rozważyć usunięcie węzłów chłonnych.</p> <p><i>Miejscowo zaawansowana choroba</i></p> <p>Chemioterapia oparta na cisplatinie podawana jednocześnie z radioterapią zwiększa całkowite przeżycie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorosłe pacjentki chore na nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy (stopień III-IVA zgodnie z klasyfikacją FIGO z 2014 r.), które nie zostały wcześniej poddane terapii systemowej, immunoterapii, radykalnemu leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii z powodu raka szyjki macicy. Populację docelową szczegółowo określają kryteria kwalifikacji do programu lekowego, które zostały opisane poniżej.

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego:

- rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego lub gruczołowo-płaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego;
- nowozdiagnozowany, miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy (stopień III-IVA zgodnie z klasyfikacją FIGO z 2014 r.) u pacjentek niepoddanych wcześniej terapii systemowej, immunoterapii, radykalnemu leczeniu chirurgicznemu (tj. z zachowaną macicą) lub radioterapii z powodu raka szyjki macicy;
- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- wiek powyżej 18 roku życia;
- stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
- nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);
- nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii pembrolizumabem, chemioterapii opartej na cisplatinie lub do wdrożenia radioterapii;
- zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki, które były leczone pembrolizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

### 3 Interwencja - pembrolizumab (Keytruda®)

Decyzją Komisji Europejskiej z dnia 21 października 2024 r. pembrolizumab został dopuszczony do obrotu w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą barchyterapią) w leczeniu dorosłych kobiet z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA (według klasyfikacji FIGO 2014), u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA (według klasyfikacji FIGO 2014), u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia, został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 12.01.2024 roku.

#### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pembrolizumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Keytruda®). W Tab. 7 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu rak szyjki macicy.

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN</b> | Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml,<br>EAN: 05901549325126                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Kod ATC i nazwa grupy</b>                        | Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1).<br>Kod ATC: L01FF02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Substancja czynna</b>                            | pembrolizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                        | Leczenie nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.<br>Populacja docelowa jest szczegółowo określona kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Dawkowanie</b>                                   | W leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, pacjentkom należy podawać produkt leczniczy Keytruda® jednocześnie z chemioradioterapią, a następnie produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii. Produkt leczniczy Keytruda® może być podawany w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub dawce 400 mg co 6 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące.                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Droga podania</b>                                | Produkt leczniczy Keytruda® podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego Keytruda® nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Mechanizm działania</b>                          | Produkt leczniczy Keytruda® jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza. |

Należy podkreślić, że terapia pembrolizumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, uzyskała najwyższą możliwą ocenę „A” w skali ESMO-MCBS, przeznaczoną jedynie dla terapii stosowanych z intencją wyleczenia nowotworu. Dotychczas, ocenę „A” przyznano 53 z 382 terapii ocenianych w leczeniu onkologicznym.

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią to do chwili obecnej jedyna terapia z oceną „A” zarówno wśród 6 terapii ocenionych dotychczas w leczeniu raka szyjki macicy, jak również wśród wszystkich 38 poddanych ocenie wskazań z zakresu ginekologii onkologicznej (Tab. 8) (ESMO-MCBS).

Jest to zatem pierwsza innowacyjna terapia z obszaru ginekologii onkologicznej, inicjowana z zamiarem całkowitego wyleczenia nowotworu.

Tab. 8. Ocena ESMO-MCBS dla terapii przeciwnowotworowych stosowanych w leczeniu raka szyjki macicy (ESMO-MCBS).

| Terapia                                              | Ramię kontrolne                                | Wskazanie terapeutyczne                                                                                                                                                                                                                                      | Nazwa badania                   | Ocena ESMO-MCBS |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| Cemiplimab                                           | Wybór chemioterapii przez badacza              | Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na platynie                                                                                                       | EMPOWER-Cervical 1              | 5               |
| Pembrolizumab                                        | Pojedyncze ramię                               | Leczenie pacjentek z nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których nastąpił postęp choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia chemioterapią, u których guzy wykazują ekspresję PD-L1 (CPS $\geq 1$ )                                      | KEYNOTE-158                     | 1               |
| Pembrolizumab + chemioradioterapia (cisplatyna)      | Placebo + chemioradioterapia (cisplatyna)      | FDA: Leczenie pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium III-IVA według FIGO 2014.<br>EMA: Leczenie miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stadium III-IVA według FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. | ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 | A               |
| Bewacyzumab + chemioterapia                          | Chemioterapia                                  | W skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub, alternatywnie, paklitakselem i topotekaniem u pacjentek, które nie mogą otrzymać terapii platyną, w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.            | GOG 240                         | 3               |
| Tisotumab vedotin                                    | -                                              | Leczenie nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy, u dorosłych pacjentek u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia chemioterapią                                                                                 | innovaTV 204                    | 2               |
| Pembrolizumab + chemioterapia z lub bez bewacyzumabu | Placebo + chemioterapia z lub bez bewacyzumabu | Leczenie uporczywego, nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy u dorosłych, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 z CPS $\geq 1$                                                                                                                   | KEYNOTE-826                     | 4               |

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 9 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu | EMA: 21.10.2024<br>FDA: 12.01.2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania                         | <p><u>Czerniak</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w monoterapii do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem;</li> <li>w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji.</li> </ul> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny;</li> <li>w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych;</li> <li>w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. <i>Tumour proportion score</i>, TPS) wynosi <math>\geq 50\%</math> i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> w tkance nowotworowej;</li> <li>w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacja w genie <i>ALK</i> w tkance nowotworowej;</li> <li>w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych;</li> <li>w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS <math>\geq 1\%</math>, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda® należy również zastosować terapię celowaną.</li> </ul> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>, cHL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotnym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.</li> </ul> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami;</li> <li>w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;</li> <li>w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych,</li> </ul> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score, CPS</i>) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math>.</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1</math>;</li> <li>w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS <math>\geq 50\%</math> w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.</li> </ul> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma, RCC</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z aktywnym jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;</li> <li>w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;</li> <li>w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych.</li> </ul> <p><u>Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability high, MSI-H</i>) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. <i>mismatch repair deficient, dMMR</i>)</u></p> <p><u>Rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer, CRC</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;</li> <li>leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Nowotwory inne niż rak jelita grubego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z: <ul style="list-style-type: none"> <li>zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;</li> <li>nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Rak przełyku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math>.</li> </ul> <p><u>Potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple-negative breast cancer, TNBC</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie;</li> </ul> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math> i które wcześniej nie otrzymały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.</li> </ul> <p><u>Rak endometrium (ang. <i>endometrial carcinoma</i>, EC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego;</li> <li>w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.</li> </ul> <p><u>Rak szyjki macicy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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;</li> <li>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 <math>\geq 1</math>.</li> </ul> <p><u>Rak dróg żółciowych (ang. <i>biliary tract carcinoma</i>, BTC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych.</li> </ul> <p><u>Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego (ang. <i>gastro-oesophageal junction</i>, GEJ)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przelykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1</math>;</li> <li>w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przelykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1</math>.</li> </ul> |
| Status leku sierocego          | Nie dotyczy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> , PSURs)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Podmiot odpowiedzialny         | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waarderweg 39<br>2031 BN Haarlem<br>Holandia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

### 3.1.2 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu. Częstości

występowania podane poniżej i w określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

*Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioradioterapią (ang. CTRT, chemo-radiotherapy)*

W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub CRT oceniono w badaniach klinicznych w grupie 6 093 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (53%), nudności (52%), biegunka (36%), zmęczenie (35%), zaparcia (32%), wymioty (28%), zmniejszenie liczby neutrofilów (28%) i zmniejszenie łaknienia (27%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 69% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 61% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z HNSCC występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię z cetuksymabem, 18 u pacjentów z rakiem przełyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z TNBC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 77% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub w skojarzeniu z CRT) i 71% w grupie stosującej chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub tylko CRT, u pacjentów z rakiem żołądka występowały one z częstością wynoszącą 74% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z trastuzumabem lub bez trastuzumabu) i 68% w grupie stosującej chemioterapię z trastuzumabem lub bez trastuzumabu, u pacjentów z rakiem dróg żółciowych występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie stosującej tylko chemioterapię, a u pacjentów z EC występowały one z częstością wynoszącą 59% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 46% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tab. 10 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub CRT lub innymi lekami przeciwnowotworowymi lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania leczenia pembrolizumabem lub składników leczenia skojarzonego podawanych w monoterapii mogą wystąpić podczas leczenia tymi pro-

duktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa skojarzonego stosowania pembrolizumabu, znajdują się w ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Tab. 10. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem\*.

|                                            | Monoterapia                                                                                                             | Leczenie skojarzone z chemioterapią                                                                             | Leczenie skojarzone z aktytynibem lub lenwatinibem                                                              |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>  |                                                                                                                         |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Bardzo często                              |                                                                                                                         |                                                                                                                 | Infekcje dróg moczowych                                                                                         |
| Często                                     | Zapalenie płuc                                                                                                          | Zapalenie płuc                                                                                                  | Zapalenie płuc                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |                                                                                                                         |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Bardzo często                              | Niedokrwistość                                                                                                          | Neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia                                                                    | Niedokrwistość                                                                                                  |
| Często                                     | Trombocytopenia, neutropenia, limfopenia                                                                                | Gorączka neutropeniczna, limfopenia, leukopenia                                                                 | Neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia                                                            |
| Niezbyt często                             | Leukopenia, immunologiczna trombocytopenia, eozynofilia                                                                 | Eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna <sup>^</sup>                                                           | Eozynofilia                                                                                                     |
| Rzadko                                     | Limfocytopenia, niedokrwistość hemolityczna <sup>^</sup> , wybiórcza aplazja czerwonych krwinek                         | Immunologiczna trombocytopenia                                                                                  |                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>  |                                                                                                                         |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Często                                     | Reakcja związana z infuzją dożylną <sup>^</sup>                                                                         | Reakcja związana z infuzją dożylną <sup>^</sup>                                                                 | Reakcja związana z infuzją dożylną <sup>^</sup>                                                                 |
| Niezbyt często                             | Sarkoidoza <sup>^</sup>                                                                                                 |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Rzadko                                     |                                                                                                                         | Sarkoidoza                                                                                                      |                                                                                                                 |
| Częstość nieznana                          | Odrzucenie przeszczepionego narządu litego                                                                              |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>        |                                                                                                                         |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Bardzo często                              | Niedoczynność tarczycy <sup>^</sup>                                                                                     | Niedoczynność tarczycy <sup>^</sup>                                                                             | Niedoczynność tarczycy                                                                                          |
| Często                                     | Nadczynność tarczycy                                                                                                    | Niedoczynność kory nadnerczy <sup>^</sup> , zapalenie tarczycy <sup>^</sup> , nadczynność tarczycy <sup>^</sup> | Niedoczynność kory nadnerczy <sup>^</sup> , zapalenie tarczycy <sup>^</sup> , nadczynność tarczycy <sup>^</sup> |
| Niezbyt często                             | Niedoczynność kory nadnerczy <sup>^</sup> , zapalenie przysadki mózgowej <sup>^</sup> , zapalenie tarczycy <sup>^</sup> | Zapalenie przysadki mózgowej <sup>^</sup>                                                                       | Zapalenie przysadki mózgowej <sup>^</sup>                                                                       |
| Rzadko                                     | Niedoczynność przytarczyc                                                                                               | Niedoczynność przytarczyc                                                                                       | Niedoczynność przytarczyc                                                                                       |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |                                                                                                                         |                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Bardzo często                              | Zmniejszenie łaknienia                                                                                                  | Hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia                                                                            | Zmniejszenie łaknienia                                                                                          |
| Często                                     | Hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia                                                                                | Hiponatremia, hipokalcemia                                                                                      | Hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia                                                                        |

|                                                                       | Monoterapia                                                                                                                                          | Leczenie skojarzone z chemioterapią                                     | Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatinibem     |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Niezbyt często                                                        | Cukrzyca typu 1^                                                                                                                                     | Cukrzyca typu 1^                                                        | Cukrzyca typu 1^                                       |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                                          |                                                                                                                                                      |                                                                         |                                                        |
| Bardzo często                                                         |                                                                                                                                                      | Bezsenna                                                                |                                                        |
| Często                                                                | Bezsenna                                                                                                                                             |                                                                         | Bezsenna                                               |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                                                                                                                                      |                                                                         |                                                        |
| Bardzo często                                                         | Ból głowy                                                                                                                                            | Neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy                           | Ból głowy, zaburzenia smaku                            |
| Często                                                                | Zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku                                                                                         | Letarg, zaburzenia smaku                                                | Letarg, neuropatia obwodowa, zawroty głowy             |
| Niezbyt często                                                        | Zespół miasteniczny^, epilepsja                                                                                                                      | Zapalenie mózgu^, epilepsja                                             | Zespół miasteniczny^, zapalenie mózgu^                 |
| Rzadko                                                                | Zespół Guillain-Barré^, zapalenie mózgu^, zapalenie rdzenia kręgowego^, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)^ | Zespół Guillain-Barré^, zespół miasteniczny, zapalenie nerwu wzrokowego | Zapalenie nerwu wzrokowego                             |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                 |                                                                                                                                                      |                                                                         |                                                        |
| Często                                                                | Suchość oczu                                                                                                                                         | Suchość oczu                                                            | Suchość oczu                                           |
| Niezbyt często                                                        | Zapalenie błony naczyniowej oka^                                                                                                                     | Zapalenie błony naczyniowej oka^                                        | Zapalenie błony naczyniowej oka^                       |
| Rzadko                                                                | Zespół Vogta-Koyanagi-Harady                                                                                                                         |                                                                         | Zespół Vogta-Koyanagi-Harady                           |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                                                                                                                                      |                                                                         |                                                        |
| Często                                                                | Zaburzenia rytmu serca# (w tym migotanie przedsionków)                                                                                               | Zaburzenia rytmu serca# (w tym migotanie przedsionków)                  | Zaburzenia rytmu serca# (w tym migotanie przedsionków) |
| Niezbyt często                                                        | Zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdza                                                                                  | Zapalenie mięśnia sercowego^, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdza    | Zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy        |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                                                                                                                                      |                                                                         |                                                        |
| Bardzo często                                                         |                                                                                                                                                      |                                                                         | Nadciśnienie tętnicze                                  |
| Często                                                                | Nadciśnienie tętnicze                                                                                                                                | Nadciśnienie tętnicze                                                   |                                                        |
| Niezbyt często                                                        |                                                                                                                                                      | Zapalenie naczyń^                                                       | Zapalenie naczyń^                                      |
| Rzadko                                                                | Zapalenie naczyń^                                                                                                                                    |                                                                         |                                                        |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                                                                                                                      |                                                                         |                                                        |
| Bardzo często                                                         | Duszność, kaszel                                                                                                                                     | Duszność, kaszel                                                        | Duszność, kaszel                                       |
| Często                                                                | Zapalenie płuc^                                                                                                                                      | Zapalenie płuc^                                                         | Zapalenie płuc^                                        |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                                                                                                                                      |                                                                         |                                                        |
| Bardzo często                                                         | Biegunka, ból brzucha^, nudności, wymioty, zaparcia                                                                                                  | Biegunka, ból brzucha^, nudności, wymioty, zaparcia                     | Biegunka, ból brzucha^, nudności, wymioty, zaparcia    |

|                                                          | Monoterapia                                                                                                                                               | Leczenie skojarzone z chemioterapią                                                                                                     | Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatinibem                                                                                |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Często</b>                                            | Zapalenie jelita grubego <sup>^</sup> , suchość w jamie ustnej                                                                                            | Zapalenie jelita grubego <sup>^</sup> , zapalenie żołądka <sup>^</sup> , suchość w jamie ustnej                                         | Zapalenie jelita grubego <sup>^</sup> , zapalenie trzustki <sup>^</sup> , zapalenie żołądka <sup>^</sup> , suchość w jamie ustnej |
| <b>Niezbyt często</b>                                    | Zapalenie trzustki <sup>^</sup> , zapalenie żołądka <sup>^</sup> , owrzodzenie przewodu pokarmowego <sup>^</sup>                                          | Zapalenie trzustki <sup>^</sup> , owrzodzenie przewodu pokarmowego <sup>^</sup>                                                         | Owrzodzenie przewodu pokarmowego <sup>^</sup>                                                                                     |
| <b>Rzadko</b>                                            | Perforacja jelita cienkiego, celiakia, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki                                                                         | Perforacja jelita cienkiego, celiakia, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki                                                       | Perforacja jelita cienkiego                                                                                                       |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>              |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                         |                                                                                                                                   |
| <b>Często</b>                                            | Zapalenie wątroby <sup>^</sup>                                                                                                                            | Zapalenie wątroby <sup>^</sup>                                                                                                          | Zapalenie wątroby <sup>^</sup>                                                                                                    |
| <b>Rzadko</b>                                            | Stwardniające zapalenie dróg żółciowych                                                                                                                   | Stwardniające zapalenie dróg żółciowych <sup>^</sup>                                                                                    |                                                                                                                                   |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                         |                                                                                                                                   |
| <b>Bardzo często</b>                                     | Świąd <sup>^</sup> , wysypka <sup>^</sup>                                                                                                                 | Łysienie, wysypka <sup>^</sup> , świąd <sup>^</sup>                                                                                     | Świąd <sup>^</sup> , wysypka <sup>^</sup>                                                                                         |
| <b>Często</b>                                            | Ciężkie reakcje skórne <sup>^</sup> , rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo <sup>^</sup> , wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry | Ciężkie reakcje skórne <sup>^</sup> , rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, zapalenie skóry, wyprysk | Ciężkie reakcje skórne <sup>^</sup> , zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, trądzikopodobne zapalenie skóry, łysienie           |
| <b>Niezbyt często</b>                                    | Łuszczyca, rogowacenie liszajowate <sup>^</sup> , grudki, zmiana koloru włosów                                                                            | Łuszczyca, grudki, bielactwo <sup>^</sup> , rogowacenie liszajowate <sup>^</sup>                                                        | Wyprysk, rogowacenie liszajowate <sup>^</sup> , łuszczyca, bielactwo <sup>^</sup> , grudki, zmiana koloru włosów                  |
| <b>Rzadko</b>                                            | Zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, martwica toksyczno-rozplywna naskórka                                                                          | Zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, zmiana koloru włosów                                                                         | Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona                                                                   |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                         |                                                                                                                                   |
| <b>Bardzo często</b>                                     | Bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>^</sup> , ból stawów                                                                                                      | Bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>^</sup> , ból stawów                                                                                    | Ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>^</sup> , zapalenie mięśni <sup>^</sup> , bóle kończyn                                |
| <b>Często</b>                                            | Zapalenie mięśni <sup>^</sup> , bóle kończyn, zapalenie stawów <sup>^</sup>                                                                               | Zapalenie mięśni <sup>^</sup> , bóle kończyn, zapalenie stawów <sup>^</sup>                                                             | Zapalenie stawów <sup>^</sup>                                                                                                     |
| <b>Niezbyt często</b>                                    | Zapalenie pochewki ścięgna <sup>^</sup>                                                                                                                   | Zapalenie pochewki ścięgna <sup>^</sup>                                                                                                 | Zapalenie pochewki ścięgna <sup>^</sup>                                                                                           |
| <b>Rzadko</b>                                            | Zespół Sjögrena                                                                                                                                           | Zespół Sjögrena                                                                                                                         | Zespół Sjögrena                                                                                                                   |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                         |                                                                                                                                   |
| <b>Często</b>                                            |                                                                                                                                                           | Ostre uszkodzenie nerek                                                                                                                 | Zapalenie nerek <sup>^</sup>                                                                                                      |
| <b>Niezbyt często</b>                                    | Zapalenie nerek <sup>^</sup>                                                                                                                              | Zapalenie nerek <sup>^</sup> , niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego                                                                  |                                                                                                                                   |
| <b>Rzadko</b>                                            | Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego                                                                                                                   |                                                                                                                                         | Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego                                                                                           |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                         |                                                                                                                                   |
| <b>Bardzo często</b>                                     | Zmęczenie, astenia, obrzęk <sup>^</sup> , gorączka                                                                                                        | Zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk <sup>^</sup>                                                                                       | Zmęczenie, astenia, obrzęk <sup>^</sup> , gorączka                                                                                |

|                              | Monoterapia                                                                                                                                                                                                                                                       | Leczenie skojarzone z chemioterapią                                                                                                                   | Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatinibem                                                                                                                                   |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Często</b>                | Objawy grypopodobne, dreszcze                                                                                                                                                                                                                                     | Objawy grypopodobne, dreszcze                                                                                                                         | Objawy grypopodobne, dreszcze                                                                                                                                                        |
| <b>Badania diagnostyczne</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                      |
| <b>Bardzo często</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                   | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | Zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi |
| <b>Często</b>                | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperkalcemia                                            | Zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia                                           |
| <b>Niezbyt często</b>        | Zwiększenie aktywności amylazy                                                                                                                                                                                                                                    | Zwiększenie aktywności amylazy                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                      |

\* Częstości występowania działań niepożądanych mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu.

# Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradykardii i tachykardii.

^ Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie:

- niedokrwistość hemolityczna (niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna i niedokrwistość hemolityczna z negatywnym odczynem Coombsa);
- reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza);
- sarkoidoza (sarkoidoza skórna i sarkoidoza płucna);
- niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy);
- niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy i wtórna niedoczynność kory nadnerczy);
- zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nieme zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy, ostre zapalenie tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym);
- nadczynność tarczycy (choroba Gravesa);
- zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki i limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej);
- cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa);
- zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporaźna, w tym zaostrzenie);
- zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu i niezakaźne zapalenie mózgu);
- zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna);
- zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego);
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych);
- zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyńki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego);
- zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego);
- zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic);
- zapalenie płuc (środmiażdżowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, choroba płuc o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna choroba płuc);
- ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu);
- zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit);
- zapalenie żołądka (nadżerkowe zapalenie żołądka, krwotoczne zapalenie żołądka oraz zapalenie żołądka o podłożu immunologicznym);

|  | Monoterapia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Leczenie skojarzone z chemioterapią | Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatinibem |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym);</li> <li>owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy);</li> <li>zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby);</li> <li>stwardniające zapalenie dróg żółciowych (zapalenie dróg żółciowych o podłożu immunologicznym);</li> <li>świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych);</li> <li>wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych);</li> <li>ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszczeniowa, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia <math>\geq 3</math>: zapalenie naczyń skóry, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczeniowe zapalenie skóry, uogólnione złuszczeniowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwity skórne na podłożu toksycznym);</li> <li>bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek);</li> <li>rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy);</li> <li>bole mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bole mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi);</li> <li>zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza);</li> <li>zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe, wysięk stawowy, autoimmunologiczne zapalenie stawów i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym);</li> <li>zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bole ścięgien);</li> <li>zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i ostre kłębuszkowe zapalenie nerek);</li> <li>obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu).</li> </ul> |                                     |                                                    |

### 3.1.3 Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

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

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

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

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

### 3.1.4 Monitorowanie stosowania technologii

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

### 3.1.5 Kompetencje personelu

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

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

### 3.2.1 Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r., preparat leczniczy Keytruda® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w dziewięciu programach lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”;
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”;
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”;
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”;
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”;
- B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15 - C16)”;
- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”;
- B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”;
- B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

Szczegóły dotyczące finansowania pembrolizumabu przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11 Szczegółowe informacje dotyczące finansowania pembrolizumabu w Polsce (Obwieszczenie MZ 2024).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku                                         | Zawartość opakowania | Kod EAN        | Grupa limitowa        | UCZ, PLN  | CHB, PLN  | WLF, PLN  | PO        | WDŚ, PLN |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Pembrolizumabum   | Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 4 ml         | 05901549325126 | 1143.0, Pembrolizumab | 14 082,64 | 14 927,60 | 14 927,60 | Bezpłatny | 0        |

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

3.2.2 Warunki refundacji pembrolizumabu

Wnioskuje się o dostępność terapii pembrolizumabem (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą barchyterapią) w leczeniu dorosłych kobiet z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA (według klasyfikacji FIGO 2014), u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Wniosek uwzględnia finansowanie w ramach istniejącego programu lekowego B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania.

|                                        |                                                                              |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Proponowana cena zbytu netto           | 13 039,48 zł                                                                 |
| Kategoria dostępności refundacyjnej    | Program lekowy                                                               |
| Poziom odpłatności                     | Bezpłatnie                                                                   |
| Grupa limitowa                         | 1143.0, Pembrolizumab                                                        |
| Proponowany instrument podziału ryzyka | Tak, szczegółowe dane dotyczące RSS znajdują się w Analizie wpływu na budżet |

Tab. 13. Wnioskowane wskazanie.

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Leczenie nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | <ol style="list-style-type: none"><li>rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego lub gruczołowo-płaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego;</li><li>nowozdiagnozowany, miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy (stopień III-IVA zgodnie z klasyfikacją FIGO z 2014 r.) u pacjentek niepoddanych wcześniej terapii systemowej, immunoterapii, radykalnemu leczeniu chirurgicznemu (tj. z zachowaną macicą) lub radioterapii z powodu raka szyjki macicy;</li><li>możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;</li><li>wiek powyżej 18 roku życia;</li><li>stan sprawności 0-1 według skali ECOG;</li><li>nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</li><li>adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</li></ol> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ol style="list-style-type: none"> <li>8. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</li> <li>9. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii pembrolizumabem, chemioterapii opartej na cisplatynie lub do wdrożenia radioterapii;</li> <li>10. zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>11. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki, które były leczone pembrolizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla pembrolizumabu

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) w leczeniu nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Lek ma być dostępny w ramach programu lekowego B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

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

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”;
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”;
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”;
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”;
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”;
- B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15 – C16)”;
- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”;
- B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”;
- B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

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

### 3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Od 2015 roku do dnia 4 listopada 2024 r., produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab) był oceniany przez AOTMiT 35 razy (18 razy w odniesieniu do stosowania w ramach programu lekowego oraz 17 razy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych - RDTL). Jedno z ocenianych wskazań dotyczyło leczenia chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C54).

Rozpatrzone przez Agencję wnioski dotyczące finansowania pembrolizumabu w ramach programu lekowego odnosiły się do również leczenia raka: trzonu macicy, nerki, piersi, jelita grubego, przetyku, narządów głowy i szyi, płuca, czerniaka skóry lub błon śluzowych, raka urotelialnego. Wnioski dotyczące finansowania w ramach RDTL dotyczyły leczenia mięsaka wątroby, raka miedniczki nerkowej, chłoniaka z dużych komórek B, raka trzustki, tchawicy, płuca, chłoniaka śródpiersia z komórek B, urotelialnego pęcherza moczowego, mięsaka naczyń kości, raka gruczolowego o nieznanym punkcie wyjścia, chłoniaka śródpiersia oraz glejaka wielopostaciowego.

### Oceny AOTMiT dotyczące leczenia raka szyjki macicy pembrolizumabem

Do dnia 4 listopada Agencja oceniła raz wniosek dotyczący zastosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab) we wskazaniu „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Pembrolizumab miał być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$  i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową.

Prezes Agencji wydał pozytywną opinię dla wspomnianego powyżej wniosku. Decyzję tę uargumentowano tym, że wyniki badania KEYNOTE-826 wykazały korzyść kliniczną ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej. Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z terapią standardową w porównaniu do terapii standardowej, w 39 miesięcznym okresie obserwacji wpływało na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, zmniejszając ryzyko zgonu o 40%, a także na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji.

### Oceny AOTMiT dotyczące innych zastosowań pembrolizumabu

Do dnia 4 listopada 2024 r., Agencja oceniła łącznie 34 wnioski dotyczące zastosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab) we wskazaniach innych niż leczenie raka szyjki macicy. Łącznie 21 z 34 ocenionych wniosków zostało pozytywnie zaopiniowanych przez AOTMiT/Prezesa Agencji.

Prezes Agencji pozytywnie zaopiniował 10 wniosków dotyczących stosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego w leczeniu raka: piersi, jelita grubego, przetyku, nerki, płuc (3 wnioski), urotelialnego, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi oraz czerniaka skóry lub błon śluzowych (Tab. 19). W wydanych pozytywnych rekomendacjach odwołano się głównie do skuteczności pembrolizumabu w analizowanych wskazaniach w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

Prezes Agencji pozytywnie zaopiniował 11 wniosków dotyczących stosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w leczeniu: raka miedniczki nerkowej, raka trzustki, raka płaskonabłonkowego tchawicy, pierwotnie opornego chłoniaka śródpiersia z komórek B, raka drobnokomórkowego płuca, raka urotelialnego pęcherza moczowego w stadium uogólnionym, raka gruczolowego o nieznanym punkcie wyjścia, chłoniaka śródpiersia, glejaka wielopostaciowego, czerniaka skóry oraz rozsiaanej wznowy czerniaka u pediatrycznego pacjenta.

Szczegółowe informacje ze stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) we wskazaniach ocenianych dotychczas przez AOTMiT przedstawiono w Tab. 19.

### Oceny AOTMiT dotyczące leczenia raka szyjki macicy substancjami innymi niż pembrolizumab

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

Szczegółowe informacje ze stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie finansowania leczenia raka szyjki macicy preparatami innymi niż pembrolizumab (Keytruda®) przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 14. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii pembrolizumabem (Keytruda®) w leczeniu raka szyjki macicy.

| Nr dokumentu i data wydania                                                                                                                    | Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2024 z dnia 5 lutego 2024 r.</p> <p>Rekomendacja nr 12/2024 z dnia 7 lutego 2024 r. Prezesa AOTMiT</p> | <p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z terapią standardową (SoC), w porównaniu do terapii standardowej, oceniono na podstawie wyników z badania KEYNOTE-826. Mediana przeżycia całkowitego była większa w grupie pacjentów przyjmujących PEMBR + SoC i wyniosła 28,6 msc., w porównaniu do 16,5 msc. w grupie pacjentów przyjmujących SoC. Ryzyko zgonu było niższe o 40% w grupie pacjentek stosujących PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentek leczonych SoC. Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 75,5% w grupie interwencyjnej i 63,2% w grupie kontrolnej. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 53,5% w grupie interwencyjnej i 39,4% w grupie kontrolnej. Mediana przeżycia wolnego od progresji wg badacza była większa w grupie pacjentów przyjmujących PEMBR + SoC i wyniosła 10,5 msc. w porównaniu do 8,2 msc. w grupie pacjentów przyjmujących SoC. Ryzyko zgonu lub progresji choroby było niższe o 42% w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej. Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 45,6% w grupie interwencyjnej i 33,7% w grupie kontrolnej. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 35,9% w grupie interwencyjnej i 18,8% w grupie kontrolnej. Wykazano przewagę PEMBR + SoC nad SoC w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, niezależnie od stosowania bewacyzumu.</p> | <p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Wyniki badania KEYNOTE-826 wykazały korzyść kliniczną ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej. Stosowanie PEM + SoC vs SoC w 39 miesięcznym okresie obserwacji wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (I-rzędowy punkt końcowy; 28,6 msc. PEM+SoC vs 16,5 msc. SoC; niższe ryzyko zgonu o 40%), a także przeżycia wolnego od progresji (I rzędowy punkt końcowy; 10,5 msc. PEM+SoC vs 8,2 msc. SoC). W krótszym okresie obserwacji 17,2 msc. dla PEM+SoC została osiągnięta mediana PFS (PEM+SoC 10,4 mies. vs. SoC 8,2 mies.). Leczenie PEMBR + SoC w porównaniu do SoC wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia.</p> |

### 3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) w analizowanym wskazaniu. W dniu 5 listopada 2024 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

W wyniku powyższego przeglądu nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) w leczeniu nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Przyczyną powyższego może być fakt, że wskazanie dotyczące leczenia dorosłych kobiet z zaawansowanym rakiem szyjki macicy zostało zarejestrowane niedawno, tj. 21.10.2024.

Na stronie Agencji NICE podano informację, że na początku stycznia 2025 rozpocznie się ocena pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu. Jako powód rozważań, czy pembrolizumab powinien być refundowany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, Agencja podała, że przewiduje, iż temat ten będzie ważny dla pacjentów, opiekunów, specjalistów, zleceńodawców i zdrowia publicznego, w celu zapewnienia osiągnięć korzyści klinicznych, rozwiązania nierówności w użytkowaniu i pomocy w jak najlepszym wykorzystaniu zasobów NHS.

Tab. 15. Rekomendacje zagranicznych Agencji HTA dla pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy.

| Organizacja, rok            | Wskazanie                                                                                                     | Treść i uzasadnienie                                                                                                 |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NICE 2024 (Wielka Brytania) | Pembrolizumab z chemioradioterapią w nieleczonej, miejscowo zaawansowanej raku szyjki macicy wysokiego ryzyka | Oczekuje się, że ocena pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią rozpocznie się na początku stycznia 2025 r. |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |           | Przewiduje się, że temat będzie ważny dla pacjentów, opiekunów, specjalistów, zleceńodawców i zdrowia publicznego, aby zapewnić osiągnięcie korzyści klinicznych, rozwiązanie nierówności w użytkowaniu i pomóc im w jak najlepszym wykorzystaniu zasobów NHS. |

### 3.2.6 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu ICD-10: C53 są:

- w programie lekowym B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”:
  - przeciwciało monoklonalne przeciwko PD-1: pembrolizumab (Keytruda®);
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C53:
  - siarczan bleomycyny,
  - karboplatyna,
  - cisplatyna,
  - cyklofosfamid,
  - dakarbazyna,
  - doksorubicyna,
  - etopozyd,
  - fluorouracyl,
  - ifosfamid,
  - irynotekan,
  - paklitaksel,
  - topotekan,
  - winkrystyna,
  - winorelbina,
  - bewacyzumab.

W programie lekowym B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, pembrolizumab refundowany jest wśród pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 16. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu raka szyjki macicy (Obwieszczenie MZ 2024).

| Nazwa, postać i dawka leku                                                                                                                               | Opak.             | Kod GTIN       | UCZ, PLN  | CHB, PLN  | WLF, PLN  | PO        | WDŚ, PLN |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Leki dostępne w ramach programu lekowego                                                                                                                 |                   |                |           |           |           |           |          |
| Pembrolizumabum                                                                                                                                          |                   |                |           |           |           |           |          |
| Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml                                                                                       | 1 fiol. 4 ml      | 05901549325126 | 14 082,64 | 14 927,60 | 14 927,60 | Bezpłatny | 0        |
| Katalog C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym |                   |                |           |           |           |           |          |
| Bleomycini sulphas                                                                                                                                       |                   |                |           |           |           |           |          |
| Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę                                                                              | 1 fiol. po 10 ml  | 05909990946983 | 111,67    | 118,37    | 118,37    | Bezpłatny | 0        |
| Carboplatinum                                                                                                                                            |                   |                |           |           |           |           |          |
| Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml                                                                                     | 1 fiol. po 100 ml | 05909990816194 | 257,04    | 272,46    | 272,46    | Bezpłatny | 0        |
| Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml                                                                                     | 1 fiol. po 15 ml  | 05909990816163 | 39,96     | 42,36     | 42,36     | Bezpłatny | 0        |
| Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml                                                                                     | 1 fiol. po 45 ml  | 05909990816170 | 102,06    | 108,18    | 108,18    | Bezpłatny | 0        |
| Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml                                                                                     | 1 fiol. po 5 ml   | 05909990816156 | 18,25     | 19,34     | 15,07     | Bezpłatny | 0        |
| Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml                                                                                     | 1 fiol. po 60 ml  | 05909990816187 | 170,64    | 180,88    | 180,88    | Bezpłatny | 0        |
| Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml                                                                            | 1 fiol. po 5 ml   | 05909990450015 | 24,62     | 26,10     | 15,07     | Bezpłatny | 0        |
| Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml                                                                            | 1 fiol. po 15 ml  | 05909990450022 | 45,90     | 48,65     | 45,22     | Bezpłatny | 0        |
| Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml                                                                            | 1 fiol. po 45 ml  | 05909990450039 | 139,32    | 147,68    | 135,66    | Bezpłatny | 0        |
| Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml                                                                            | 1 fiol. po 60 ml  | 05909990662753 | 186,84    | 198,05    | 180,88    | Bezpłatny | 0        |
| Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml                                                                             | 1 fiol. po 15 ml  | 05909990776733 | 45,36     | 48,08     | 45,22     | Bezpłatny | 0        |

| Nazwa, postać i dawka leku                                                                          | Opak.            | Kod GTIN       | UCZ, PLN | CHB, PLN | WLF, PLN | PO        | WDŚ, PLN |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml                        | 1 fiol. po 45 ml | 05909990776740 | 138,78   | 147,11   | 135,66   | Bezpłatny | 0        |
| Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml                        | 1 fiol. po 5 ml  | 05909990776726 | 24,30    | 25,76    | 15,07    | Bezpłatny | 0        |
| Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml                        | 1 fiol. po 60 ml | 05909990851058 | 184,68   | 195,76   | 180,88   | Bezpłatny | 0        |
| Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml                                                | 1 fiol. po 15 ml | 05909990477425 | 41,90    | 44,42    | 44,42    | Bezpłatny | 0        |
| Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml                                                | 1 fiol. po 45 ml | 05909990477432 | 102,06   | 108,18   | 108,18   | Bezpłatny | 0        |
| Cisplatinum                                                                                         |                  |                |          |          |          |           |          |
| Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml                            | 1 fiol. 100 ml   | 05909990958535 | 71,28    | 75,56    | 75,56    | Bezpłatny | 0        |
| Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml                            | 1 fiol. 10 ml    | 05909990958481 | 9,03     | 9,57     | 7,56     | Bezpłatny | 0        |
| Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml                            | 1 fiol. 50 ml    | 05909990958504 | 42,12    | 44,65    | 37,78    | Bezpłatny | 0        |
| Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml                         | 1 fiol. 10 ml    | 05909990838745 | 8,64     | 9,18     | 7,56     | Bezpłatny | 0        |
| Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml                         | 1 fiol. 100 ml   | 05909990894772 | 62,64    | 66,40    | 66,40    | Bezpłatny | 0        |
| Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml                         | 1 fiol. 50 ml    | 05909990838769 | 42,12    | 44,65    | 37,78    | Bezpłatny | 0        |
| Cyclophosphamidum                                                                                   |                  |                |          |          |          |           |          |
| Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol. 10 ml    | 07622436113142 | 41,21    | 43,69    | 43,68    | Bezpłatny | 0        |
| Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol. 20 ml    | 07622436113159 | 82,43    | 87,37    | 87,36    | Bezpłatny | 0        |
| Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol. 5 ml     | 07622436113135 | 20,61    | 21,84    | 21,84    | Bezpłatny | 0        |
| Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg                                                                     | 50 szt.          | 05909990240814 | 72,52    | 76,87    | 76,87    | Bezpłatny | 0        |

| Nazwa, postać i dawka leku                                                                                       | Opak.               | Kod GTIN       | UCZ, PLN | CHB, PLN | WLF, PLN | PO        | WDŚ, PLN |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg                                                | 1 fiol.             | 05909990241019 | 54,96    | 58,26    | 58,26    | Bezpłatny | 0        |
| Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg                                                 | 1 fiol.             | 05909990240913 | 14,58    | 15,45    | 11,65    | Bezpłatny | 0        |
| Dacarbazinum                                                                                                     |                     |                |          |          |          |           |          |
| Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg                            | 10 fiol. po 100 mg  | 05909991029500 | 181,44   | 192,33   | 183,16   | Bezpłatny | 0        |
| Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg                                          | 10 fiol. po 1000 mg | 05909991029807 | 172,80   | 183,17   | 183,16   | Bezpłatny | 0        |
| Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg                            | 1 fiol. po 200 mg   | 05909991029609 | 345,60   | 366,34   | 366,32   | Bezpłatny | 0        |
| Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg                                            | 1 fiol. po 500 mg   | 05909991029708 | 86,40    | 91,58    | 91,58    | Bezpłatny | 0        |
| Doxorubicinum                                                                                                    |                     |                |          |          |          |           |          |
| Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml                              | 1 fiol. 10 ml       | 05909990983018 | 1 462,86 | 1 550,63 | 1 064,66 | Bezpłatny | 0        |
| Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml                              | 1 fiol. 25 ml       | 05909990983032 | 2 511,00 | 2 661,66 | 2 661,65 | Bezpłatny | 0        |
| Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml                                    | 1 fiol. 25 ml       | 05909990851393 | 45,36    | 48,08    | 38,92    | Bezpłatny | 0        |
| Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg | 2 zest. po 3 fiol.  | 05909990213559 | 3 580,20 | 3 795,01 | 3 795,01 | Bezpłatny | 0        |
| Etoposidum                                                                                                       |                     |                |          |          |          |           |          |
| Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg                                         | 1 fiol. 5 ml        | 05909990776115 | 20,52    | 21,75    | 16,00    | Bezpłatny | 0        |
| Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg                                         | 1 fiol. 10 ml       | 05909990776214 | 41,04    | 43,50    | 32,00    | Bezpłatny | 0        |
| Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg                                         | 1 fiol. 20 ml       | 05909990776313 | 82,08    | 87,00    | 63,99    | Bezpłatny | 0        |
| Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg                                          | 1 fiol. 2,5 ml      | 05909990776016 | 12,31    | 13,05    | 8,00     | Bezpłatny | 0        |

| Nazwa, postać i dawka leku                                                  | Opak.            | Kod GTIN       | UCZ, PLN | CHB, PLN | WLF, PLN | PO        | WDŚ, PLN |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml   | 1 fiol. 10 ml    | 05909991233297 | 30,13    | 31,94    | 31,94    | Bezpłatny | 0        |
| Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml   | 1 fiol. 20 ml    | 05909991233303 | 60,37    | 63,99    | 63,99    | Bezpłatny | 0        |
| Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml   | 1 fiol. 5 ml     | 05909991198121 | 20,52    | 21,75    | 16,00    | Bezpłatny | 0        |
| Fluorouracilum                                                              |                  |                |          |          |          |           |          |
| 5-Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg           | 1 fiol.po 20 ml  | 05909990450633 | 14,57    | 15,44    | 13,18    | Bezpłatny | 0        |
| 5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg              | 1 fiol.po 100 ml | 05909990336258 | 72,36    | 76,70    | 65,90    | Bezpłatny | 0        |
| Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml           | 1 fiol. a 10 ml  | 05909990774784 | 6,05     | 6,59     | 6,59     | Bezpłatny | 0        |
| Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml           | 1 fiol. a 100 ml | 05909990774807 | 60,48    | 64,11    | 64,11    | Bezpłatny | 0        |
| Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml           | 1 fiol. a 20 ml  | 05909990774791 | 12,10    | 12,82    | 12,82    | Bezpłatny | 0        |
| Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml           | 1 fiol.po 10 ml  | 05909990477814 | 7,45     | 7,99     | 6,59     | Bezpłatny | 0        |
| Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml           | 1 fiol.po 100 ml | 05909990478019 | 72,36    | 76,70    | 65,90    | Bezpłatny | 0        |
| Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml           | 1 fiol.po 20 ml  | 05909990477913 | 14,36    | 15,23    | 13,18    | Bezpłatny | 0        |
| Ifosfamidum                                                                 |                  |                |          |          |          |           |          |
| Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g               | 1 fiol.          | 05909990241118 | 120,42   | 127,65   | 115,34   | Bezpłatny | 0        |
| Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g               | 1 fiol.          | 05909990241217 | 217,62   | 230,68   | 230,68   | Bezpłatny | 0        |
| Irinotecani hydrochloridum trihydricum                                      |                  |                |          |          |          |           |          |
| Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol. po 15 ml | 05055565731345 | 162,00   | 171,72   | 145,39   | Bezpłatny | 0        |
| Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol. po 2 ml  | 05055565731321 | 21,60    | 22,90    | 19,39    | Bezpłatny | 0        |

| Nazwa, postać i dawka leku                                                   | Opak.              | Kod GTIN       | UCZ, PLN | CHB, PLN | WLF, PLN | PO        | WDŚ, PLN |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml  | 1 fiol. po 25 ml   | 05055565731352 | 270,00   | 286,20   | 242,32   | Bezpłatny | 0        |
| Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml  | 1 fiol. po 5 ml    | 05055565731338 | 54,00    | 57,24    | 48,46    | Bezpłatny | 0        |
| Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml    | 1 fiol. po 15 ml   | 05909990796946 | 137,16   | 145,39   | 145,39   | Bezpłatny | 0        |
| Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml    | 1 fiol. po 2 ml    | 05909990726943 | 20,30    | 21,52    | 19,39    | Bezpłatny | 0        |
| Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml    | 1 fiol. po 25 ml   | 05909990796953 | 216,00   | 228,96   | 228,96   | Bezpłatny | 0        |
| Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml    | 1 fiol. po 5 ml    | 05909990726950 | 44,82    | 47,51    | 47,51    | Bezpłatny | 0        |
| Paclitaxelum                                                                 |                    |                |          |          |          |           |          |
| Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml     | 1 fiol. po 16,7 ml | 05909990874361 | 50,44    | 53,46    | 53,46    | Bezpłatny | 0        |
| Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml     | 1 fiol. po 25 ml   | 05909990874385 | 67,39    | 71,43    | 71,43    | Bezpłatny | 0        |
| Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml     | 1 fiol. po 5 ml    | 05909990874347 | 25,38    | 26,90    | 20,61    | Bezpłatny | 0        |
| Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml     | 1 fiol. po 50 ml   | 05909990874408 | 135,00   | 143,10   | 143,10   | Bezpłatny | 0        |
| Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml    | 1 fiol. po 16,7 ml | 05909990018390 | 108,00   | 114,48   | 68,69    | Bezpłatny | 0        |
| Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml    | 1 fiol. po 25 ml   | 05909990018406 | 145,80   | 154,55   | 103,04   | Bezpłatny | 0        |
| Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml    | 1 fiol. po 5 ml    | 05909990018383 | 32,40    | 34,34    | 20,61    | Bezpłatny | 0        |
| Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml    | 1 fiol. po 50 ml   | 05909990018420 | 324,00   | 343,44   | 206,07   | Bezpłatny | 0        |
| Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol. 16,7 ml    | 05909990840274 | 64,80    | 68,69    | 68,69    | Bezpłatny | 0        |
| Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol. 5 ml       | 05909990840267 | 25,38    | 26,90    | 20,61    | Bezpłatny | 0        |

| Nazwa, postać i dawka leku                                                   | Opak.            | Kod GTIN       | UCZ, PLN | CHB, PLN | WLF, PLN | PO        | WDŚ, PLN |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol. 50 ml    | 05909990840281 | 145,80   | 154,55   | 154,55   | Bezpłatny | 0        |
| Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 05909991037093 | 259,20   | 274,75   | 274,75   | Bezpłatny | 0        |
| Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml  | 05909991037086 | 72,90    | 77,27    | 77,27    | Bezpłatny | 0        |
| Topotecanum                                                                  |                  |                |          |          |          |           |          |
| Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml  | 1 fiol a. 1 ml   | 05909990984756 | 70,20    | 74,41    | 74,41    | Bezpłatny | 0        |
| Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml  | 1 fiol a. 4 ml   | 05909990984770 | 280,80   | 297,65   | 297,64   | Bezpłatny | 0        |
| Vincristini sulfas                                                           |                  |                |          |          |          |           |          |
| Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml                            | 1 fiol. 1 ml     | 05909990669493 | 35,89    | 38,04    | 30,60    | Bezpłatny | 0        |
| Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml                            | 1 fiol. 5 ml     | 05909990669523 | 144,33   | 152,99   | 152,99   | Bezpłatny | 0        |
| Vinorelbinum                                                                 |                  |                |          |          |          |           |          |
| Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml          | 10 amp. 1 ml     | 05909990173617 | 486,86   | 516,08   | 229,00   | Bezpłatny | 0        |
| Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml          | 10 amp. 5 ml     | 05909990173624 | 2434,32  | 2580,38  | 1145,00  | Bezpłatny | 0        |
| Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg                                              | 1 szt.           | 05909990945016 | 169,35   | 179,52   | 133,25   | Bezpłatny | 0        |
| Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg                                              | 1 szt.           | 05909990945115 | 254,03   | 269,27   | 199,88   | Bezpłatny | 0        |
| Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml            | 10 fiol.po 1 ml  | 05909990573325 | 216,00   | 228,96   | 228,96   | Bezpłatny | 0        |
| Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml            | 10 fiol.po 5 ml  | 05909990573349 | 1 080,00 | 1 144,80 | 1 144,80 | Bezpłatny | 0        |
| Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml           | 1 fiol.a 1 ml    | 05909990668045 | 32,40    | 34,34    | 22,90    | Bezpłatny | 0        |
| Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml           | 1 fiol.a 5 ml    | 05909990668052 | 162,00   | 171,72   | 114,50   | Bezpłatny | 0        |

| Nazwa, postać i dawka leku                                                   | Opak.          | Kod GTIN       | UCZ, PLN | CHB, PLN | WLF, PLN | PO        | WDŚ, PLN |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. 1 ml   | 05909991314439 | 21,60    | 22,90    | 22,90    | Bezpłatny | 0        |
| Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. 5 ml   | 05909991314446 | 108,00   | 114,48   | 114,48   | Bezpłatny | 0        |
| Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg                | 1 kaps.        | 05909991402365 | 125,71   | 133,25   | 133,25   | Bezpłatny | 0        |
| Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg                | 1 kaps.        | 05909991402389 | 188,57   | 199,88   | 199,88   | Bezpłatny | 0        |
| Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg                | 1 kaps.        | 05909991402402 | 502,85   | 533,02   | 533,00   | Bezpłatny | 0        |
| Bevacizumabum                                                                |                |                |          |          |          |           |          |
| Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml             | 1 fiol.a 16 ml | 05901797710989 | 1 814,40 | 1 923,26 | 1 923,26 | Bezpłatny | 0        |
| Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml             | 1 fil.a 4 ml   | 05901797710972 | 453,60   | 480,82   | 480,82   | Bezpłatny | 0        |
| Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml            | 1 fiol.a 16 ml | 08436596260047 | 1 814,40 | 1 923,26 | 1 923,26 | Bezpłatny | 0        |
| Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml            | 1 fil.a 4 ml   | 08436596260030 | 453,60   | 480,82   | 480,82   | Bezpłatny | 0        |
| Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml              | 1 fiol.a 16 ml | 08715131021870 | 2 165,83 | 2 295,78 | 1 923,28 | Bezpłatny | 0        |
| Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml              | 1 fil.a 4 ml   | 08715131021863 | 541,46   | 573,94   | 480,82   | Bezpłatny | 0        |
| Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml             | 1 fiol.a 16 ml | 05909991451349 | 1 825,20 | 1 934,71 | 1 923,28 | Bezpłatny | 0        |
| Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml             | 1 fil.a 4 ml   | 05909991451332 | 456,30   | 483,68   | 480,82   | Bezpłatny | 0        |
| Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml           | 1 fiol.a 16 ml | 05996537007047 | 1 188,00 | 1 259,28 | 1 259,28 | Bezpłatny | 0        |
| Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml           | 1 fil.a 4 ml   | 05996537008044 | 297,00   | 314,82   | 314,82   | Bezpłatny | 0        |

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## 4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2023).

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

Dla omawianej interwencji (pembrolizumab - Keytruda®) komparator będzie stanowić chemioradioterapia (z wykorzystaniem związków platyny).

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Rozważanym wskazaniem refundacyjnym pembrolizumabu (Keytruda®) skojarzonego początkowo z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną z następczą brachyterapią) jest leczenie miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.

Obecnie w Polsce pacjentki z rakiem szyjki macicy mogą być leczone w ramach:

- programu lekowego B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Do leków stosowanych w ramach programu lekowego B.159 należy: przeciwciało monoklonalne przeciwko PD-1: pembrolizumab (Keytruda®);
- chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C53: siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina, bewacyzumab.

W programie lekowym B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, pembrolizumab refundowany jest wśród pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka szyjki macicy rekomendują stosowanie kombinacji radioterapii wiązką zewnętrzną (EBRT) w obrębie miednicy z chemioterapią opartą na związkach platyny oraz brachyterapii w I linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy (NCCN 2024, SGO 2023, BGCS 2021, ACI 2019). W niektórych przypadkach rekomendowane jest stosowanie EBRT o rozszerzonym polu (NCCN 2024). Chemioterapia oparta na cisplatynie podawana jednocześnie z radioterapią zwiększa całkowite przeżycie (ACI 2019). U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną można stosować karboplatynę (NCI 2024, PTOK 2013). Brachyterapia z kolei, stanowi integralną część leczenia u pacjentek poddawanych leczeniu z intencją wyleczenia (SGO 2023).

W najnowszych wytycznych klinicznych na 2024 rok, opublikowanych przez Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej preferowaną opcją leczenia raka szyjki macicy u pacjentek wysokiego ryzyka (z dwoma lub więcej węzłami przerzutowymi lub kliniczno-radiologicznym

FIGO IIIA, IIIB, IVA niezależnie od węzłów) jest pembrolizumab w połączeniu z chemioradioterapią oraz jako terapia podtrzymująca (PTGO 2024).

Według wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* z 2024 roku oraz wytycznych *American Society of Clinical Oncology* z 2022 roku, podstawą pierwotnego leczenia miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy jest jednoczesna chemioradioterapia. Cotygodniowa cisplatyna w skojarzeniu z radioterapią jest podstawowym leczeniem z wyboru. Podwójne terapie oparte na cisplatynie w połączeniu z napromienianiem nie są już zalecane w rutynowej praktyce. Na przykład, cisplatyna i fluorouracyl z jednoczesnym napromienianiem, w porównaniu z cisplatyną z pojedynczym lekiem i napromienianiem, nie wykazały korzyści w zakresie odsetka całkowitych odpowiedzi, przeżycia wolnego od progresji lub 4-letniego przeżycia, przy jednoczesnym zwiększeniu zachorowalności. W przypadku pacjentek, które nie są optymalnymi kandydatkami do leczenia cisplatyną, takich jak pacjentki z istniejącą wcześniej przewlekłą niewydolnością nerek lub znaczną wyjściową neuropatią, należy rozważyć cotygodniową karboplatinę dawkowaną według pola pod krzywą dwa. Poza karboplatiną istnieje niewiele dowodów na to, że inne leki mogą być stosowane w pierwszej linii w pierwotnej chemioradioterapii. Obiecujące badanie z zastosowaniem pojedynczej gemcytabiny wzbudziło potrzebę dalszych badań, a inne obejmujące pojedynczy 5FU i paklitaksel, również stosowane w przypadku nawrotu, nie wykazały odpowiednich profili korzyści w leczeniu pierwotnym, aby uzasadnić zalecenie. Wykorzystanie brachyterapii spadło od lat 80-tych XX wieku, chociaż na początku 2010 roku odnotowano pewne ożywienie. Niezależnie od tego trendu, brachyterapia, choć wymaga dużych nakładów i nie jest dostępna we wszystkich placówkach, powinna być uważana za istotny element standardu opieki nad pacjentami, a ostatnie postępy w brachyterapii sterowanej obrazem powinny udostępnić pacjentom nowe opcje (NCCN 2024, ASCO 2022).

W badaniu Coutinho 2024 mającym na celu scharakteryzowanie schematów leczenia stosowanych w leczeniu miejscowego zaawansowanego raka szyjki macicy wysokiego ryzyka na świecie wskazano, że najczęściej stosowanym schematem była chemioradioterapia z zastosowaniem cisplatyny. Wśród pacjentek otrzymujących chemioradioterapię jako leczenie początkowe, 28,4% i 11,8% pacjentek otrzymało odpowiednio pierwszy i drugi schemat leczenia wyłącznie przeciwnowotworowego. Najczęstszymi pierwszymi schematami wyłącznie przeciwnowotworowymi po chemioradioterapii były bewacyzumab, paklitaksel i leki platynowe (30,8%), a następnie paklitaksel z lekiem platynowym (27,7%) i monoterapia platyną (9,2%). Najczęstszym drugim schematem leczenia przeciwnowotworowego po chemioradioterapii był bewacyzumab, paklitaksel i leki platynowe (18,5%). Pacjenci odnieśli długoterminowe korzyści, w tym przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie wolne od nawrotu wynoszące ponad 6 lat. Autorzy zwrócili uwagę, na to, że wysoki odsetek pacjentek po chemioradioterapii przeszła na leczenie systemowe, co wskazuje, że trwałe pozytywne odpowiedzi nie były normą w badanej kohorcie. Podczas gdy miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy wysokiego ryzyka jest zwykle leczony z zamiarem wyleczenia, wiele pacjentek z chorobą wysokiego ryzyka doświadcza uporczywości lub nawrotu i potrzebne są ulepszone opcje pierwszego leczenia.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce uznano, że najbardziej adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną z jednoczesną chemioterapią opartą na związkach platyny, z następczą brachyterapią), będzie leczenie chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną z jednoczesną chemioterapią opartą na związkach platyny z następczą brachyterapią).

## 5 Efekty zdrowotne

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

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

W 2024 roku CHMP przyjął pozytywne opinie, zalecając zmiany w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią, w leczeniu dorosłych pacjentek z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania III-IVA wg FIGO 2014) rakiem szyjki macicy, które nie otrzymały wcześniej radykalnego leczenia. Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu do obrotu, została wydana dnia 21 października 2024 r. Decyzja EMA została podjęta w oparciu o wyniki pochodzące z randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-A18. Do badania kwalifikowano dorosłe pacjentki z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka (stopień III-IVA wg FIGO 2014 i stopień IB2-IIIB wg FIGO 2014 z zajęтыми węzłami chłonnymi), które nie zostały wcześniej poddane terapii systemowej, immunoterapii, radykalnej operacji czy radioterapii. W badaniu oceniano pierwszorzędowe punkty końcowe takie jak przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 lub potwierdzone histopatologicznie oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Drugorzędownymi punktami końcowymi były: przeżycie wolne od progresji choroby wg kryteriów RECIST, wersja 1.1 oceniane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR, ang. *blinded independent central review*), odsetek pacjentów żyjących bez progresji choroby po 24 miesiącach, przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite wg statusu PD-L1, czas od randomizacji do późniejszej progresji choroby po rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (przeżycie bez progresji 2), obiektywna odpowiedź na leczenie, odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą po 12 tygodniach oraz bezpieczeństwo (EMA 2024, AK 2024).

W ramach punktów końcowych raportowanych przez pacjenta (PROs, ang. *patient-reported outcomes*) jakość życia została oceniona za pomocą kwestionariusza opracowanego przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) - kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) (AK 2024).

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

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

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

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

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 17) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Z kolei do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 17 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

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

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w porównaniu do chemioradioterapii.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy dorosłych pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania III-IVA wg FIGO 2014) rakiem szyjki macicy, które nie przeszły wcześniej radykalnego leczenia.

Refundacja pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu pozwoliłaby na wypełnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej związanej z terapią nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy. Immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów PD-L1 stanowi nowe podejście terapeutyczne w leczeniu raka szyjki macicy z uwagi na mechanizm działania polegający na reaktywacji immunologicznego mikrośrodowiska guza. Pembrolizumab skojarzony z chemioradioterapią stanowi obecnie jedyną nową oraz skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy.

Preparat Keytruda® (pembrolizumab) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, dając szansę pacjentkom z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy, które wcześniej nie przeszły radykalnego leczenia, na wydłużenie przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby, bez wpływu na bezpieczeństwo terapii i jakość życia.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii lekowej wiązałaby się z zapewnieniem dostępu do terapii inicjowanej z zamiarem całkowitego wyleczenia chorych z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według FIGO 2014. Należy podkreślić, że terapia pembrolizumabem, jako jedyna spośród wszystkich terapii z zakresu onkologii ginekologicznej ocenianych dotychczas przez ESMO-MCBS, uzyskała najwyższą możliwą ocenę „A”, przeznaczoną jedynie dla terapii stosowanych z intencją wyleczenia nowotworu. (ESMO-MCBS)

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

Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

| Kryterium            | Charakterystyka                                                                                                                                                        |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja (P)        | Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. |
| Interwencja (I)      | Keytruda® (pembrolizumab) stosowana zgodnie z zapisami ChPL (początkowo w skojarzeniu z chemioradioterapią* (5 podań), a następnie w monoterapii)                      |
| Komparator (C)       | Chemioradioterapia (z wykorzystaniem związków platyny)                                                                                                                 |
| Efekty zdrowotne (O) | Skuteczność <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> </ul>                       |

Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy – analiza problemu decyzyjnego

| Kryterium     | Charakterystyka                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane zgodnie z rejestrowanymi w badaniu klinicznym KEYNOTE-A18.</li> </ul> |
| Typ badań (S) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania pierwotne,</li> <li>• badania wtórne.</li> </ul>                                                                                                                                      |

\*radioterapia wiązką zewnętrzną z następczą brachyterapią

## 8 Aneks

### 8.1 Uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT

Tab. 19 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania pembrolizumabu (Keytruda®).

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                                  | Wskazanie                            | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Finansowanie w ramach program lekowego                                                                                                        |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2024 z dnia 8 lipca 2024 r.</p> <p>Rekomendacja nr 67/2024 z dnia 11 lipca 2024 r. Prezesa AOTMiT</p> | <p>Rak endometrium (ICD-10: C54)</p> | <p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54).</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Do przeglądu systematycznego włączono 2 pierwotne prospektywne badania kliniczne II fazy (eksperymentalne), bez grup kontrolnych (badania jednoramienne), przeprowadzone bez zaślepienia (open-label): KEYNOTE-158 i Bellone 2022. W badaniach tych przeprowadzono ocenę skuteczność i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii, u chorych z rozpoznaniem nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium (EC; ang. endometrial cancer) z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSIH) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań z grupą kontrolną pozwalających na przeprowadzenie bezpośredniego porównania pembrolizumabu z odpowiednim komparatorem (dostarlimabem) w populacji docelowej, ani na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną.</p> | <p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w programie lekowym „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” na proponowanych warunkach.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorem przeprowadzono analizę MAIC. Uwzględniono wyniki dwóch pierwotnych badań II fazy KEYNOTE-158 i Bellone 2022, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii, u chorych z rozpoznaniem nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). Dla dostarlimabu wykorzystano wyniki jednoramiennego badania GARNET. Wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obydwu terapii. Analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniem związanym głównie z brakiem badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab z komparatorem. Wyniki porównania pośredniego cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Rekomendacje Agencji HTA są niejednoznaczne. Odnaleziono trzy warunkowo pozytywne (NICE 2023, SMC 2023, CADTH 2023) oraz trzy negatywne (HAS 2023, IQWiG 2022 oraz PBAC 2023) rekomendacje refundacyjne. Warunki pozytywnych rekomendacji związane były z zapewnieniem niższej ceny produktu Keytruda.</p> |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                                         | Wskazanie                                       | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                      |                                                 | Główne argumenty decyzji: brak badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania wnioskowanej technologii z dostępnymi komparatorami, niepewna efektywność kosztowa.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Natomiast negatywnie zaopiniowano refundację leku Keytruda ze względu na brak dodatkowej korzyści z jego stosowania.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 r.</p> <p>Rekomendacja nr 39/2024 z dnia 25 kwietnia 2024 r. Prezesa AOTMiT</p> | Czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43) | <p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>W publikacji Schandendorf 2024 przedstawiono wyniki dla innych wydzielonych subpopulacji pacjentów z badania KEYNOTE-716, obejmujących: podtyp czerniaka (guzkowy, nie guzkowy), grubość zmiany (<math>\leq 4</math> mm, <math>&gt;4</math> mm), występowanie owrzodzenia, indeks mitozy, brak limfocytów naciekających guz. Różnic IS na korzyść pembrolizumabu dla DMFS nie wykazano dla następujących subpopulacji z tej publikacji: pacjentów z czerniakiem nie guzkowym, guz o grubości <math>\leq 4</math> mm, bez owrzodzenia, indeks mitozy <math>&lt;5</math>, bez limfocytów naciekających guz.</p> <p>Wnioskowana technologia oparta jest o jedno badanie - KEYNOTE-716, które nie dysponuje jeszcze wynikami z zakresu przeżycia całkowitego. Dodatkowo brakuje publikacji dotyczących efektywności praktycznej pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej</p> | <p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w programie lekowym B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Leczenie dostępne w programie lekowym B.59 przeznaczone jest do leczenia pacjentów w wyższych stadiach zaawansowania. Dla pacjentów w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV dostępne opcje terapeutyczne obejmują niwolumab; pembrolizumab; niwolumab w skojarzeniach z ipilimumabem oraz relatlimabem; wemurafenib z kobimetynibem; dabrafenib z trametynibem; enkorafenib z binimetynibem. Pacjenci po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania III bez przerzutów odległych mogą skorzystać z leczenia uzupełniającego niwolumabem; pembrolizumabem lub dabrafenibem z trametynibem, a w populacji z przerzutami - z leczenia uzupełniającego niwolumabem. Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii (pembrolizumab) opiera się wyłącznie na jednym porównaniu bezpośrednim z placebo (rozumianym jako podawanie soli fizjologicznej, bez żadnego aktywnego leczenia; PLC) w trwającym badaniu KEYNOTE-716. Wykazano, że zastosowanie pembrolizumabu wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa w czasie dla przeżycia wolnego od nawrotu (HR 0,62) i wykrycia przerzutów odległych (HR 0,59). Analiza podgrup sugeruje korzystniejsze wyniki w populacji pacjentów z typem guzkowym czerniaka, ze stwierdzonym owrzodzeniem guza oraz obecnym naciekiem limfocytowym. W zakresie bezpieczeństwa zwraca się uwagę na wielokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia niewydolności nadnerczy (OR 28); zapalenia przysadki (OR 26); nadczynności tarczycy (OR 19).</p> |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                                   | Wskazanie                       | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2024 z dnia 5 lutego 2024 r.</p> <p>Rekomendacja nr 12/2024 z dnia 7 lutego 2024 r. Prezesa AOTMiT</p> | Rak szyjki macicy (ICD-10: C53) | <p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z terapią standardową (SoC), w porównaniu do terapii standardowej, oceniono na podstawie wyników z badania KEYNOTE-826. Mediana przeżycia całkowitego była większa w grupie pacjentów przyjmujących PEMBR + SoC i wyniosła 28,6 msc., w porównaniu do 16,5 msc. w grupie pacjentów przyjmujących SoC. Ryzyko zgonu było niższe o 40% w grupie pacjentek stosujących PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentek leczonych SoC. Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 75,5% w grupie interwencyjnej i 63,2% w grupie kontrolnej. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 53,5% w grupie interwencyjnej i 39,4% w grupie kontrolnej. Mediana przeżycia wolnego od progresji wg badacza była większa w grupie pacjentów przyjmujących PEMBR + SoC i wyniosła 10,5 msc. w porównaniu do 8,2 msc. w grupie pacjentów przyjmujących SoC. Ryzyko zgonu lub progresji choroby było niższe o 42% w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej. Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 45,6% w grupie interwencyjnej i 33,7% w grupie kontrolnej. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 35,9% w grupie interwencyjnej i 18,8% w grupie kontrolnej. Wykazano przewagę PEMBR + SoC nad SoC w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, niezależnie od stosowania bewacyzumabu.</p> | <p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Wyniki badania KEYNOTE-826 wykazały korzyść kliniczną ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej. Stosowanie PEM + SoC vs SoC w 39 miesięcznym okresie obserwacji wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (I-rzędowy punkt końcowy; 28,6 msc. PEM+SoC vs 16,5 msc. SoC; niższe ryzyko zgonu o 40%), a także przeżycia wolnego od progresji (I rzędowy punkt końcowy; 10,5 msc. PEM+SoC vs 8,2 msc. SoC). W krótszym okresie obserwacji 17,2 msc. dla PEM+SoC została osiągnięta mediana PFS (PEM+SoC 10,4 mies. vs. SoC 8,2 mies.). Leczenie PEMBR + SoC w porównaniu do SoC wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2023 z dnia 20 lutego 2023 r.</p>                                                                      | Rak nerki (ICD-10: C64)         | <p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)” na zaproponowanych warunkach.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                                         | Wskazanie                | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rekomendacja nr 20/2023 z dnia 21 lutego 2023 r. Prezesa AOTMiT                                                                                      |                          | <p>programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie Stanowiska:</b></p> <p>W badaniu KEYNOTE 564 wykazano istotnie statystycznie dłuższe DFS w grupie stosującej PEM względem grupy stosującej PLC w populacji ogólnej w 24. miesięcznym i w 30. miesięcznym okresie obserwacji. Wskazano również na stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.</p> | <p>Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także mając na uwadze fakt, iż populacja z jasnokomórkowym RCC po nefrektomii (całkowitej lub częściowej) stanowią niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (dotychczasowym postępowaniem jest obserwacja), Prezes Agencji <b>rekomenduje ewentualne objęcie refundacją</b> w sytuacji spełnienia określonych warunków.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Podsumowując, w badaniu KEYNOTE-564 wykazano istotnie statystyczną przewagę PEM vs PLC dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeżycie wolne od choroby. Na niepewność wnioskowania wpływa fakt, że do analizy włączono tylko jedno badanie oceny skuteczności PEM we wnioskowanym wskazaniu oraz, niedojrzałość wyników tego badania, które nie zostało jeszcze zakończone. Ograniczeniem analizy jest także brak badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej jest związana w szczególności z długoterminową ekstrapolacją wyników dotyczących DFS i OS, a także brakiem danych klinicznych potwierdzających długoterminowe zachowanie efektu terapeutycznego PEM stosowanego w ramach rocznej terapii adjuwantowej u pacjentów z rakiem nerki. Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy dotyczą niepewności związanej z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, a także przyszłych udziałów wnioskowanej technologii. Ponadto warto zwrócić uwagę, że przyjęty horyzont czasowy analizy (2 lata), wydaje się okresem zbyt krótkim do ustalenia równowagi rynkowej w ocenianym przypadku.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r.</p> <p>Rekomendacja nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r. Prezesa AOTMiT</p> | Rak piersi (ICD-10: C50) | <p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” - leczenie w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p>            | <p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.</p> <p>Prezes Agencji <b>uznaje za zasadne ewentualne finansowanie</b> wnioskowanej technologii ze środków publicznych pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszty wnioskowanej terapii do poziomu co najmniej zapewniającego efektywność kosztową w stosunku do wszystkich refundowanych aktualnie terapii.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                                         | Wskazanie                              | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                      |                                        | <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Wyniki randomizowanego badania klinicznego dotyczącego ocenianej technologii wskazują na wysokie prawdopodobieństwo odniesienia istotnych korzyści przez pacjentki, a biorąc pod uwagę skalę problemu zdrowotnego jakim jest rak piersi zasadnym jest refundacja technologii, która może zredukować niekorzystne następstwa zdrowotne i społeczne tej choroby. Wnioskowanie o pogłębienie RSS wynika ze względu na znaczne obciążenie płatnika publicznego oraz niepewności oszacowań co do wielkości leczonej populacji.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Dowody z badań klinicznych wskazują zatem, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii przed zabiegiem chirurgicznym (neo-adiuwant), a następnie kontynuowanie stosowania samego pembrolizumabu po operacji (adjuwant) zwiększa szanse na zmniejszenie rozwoju nowotworu i wydłużenie czasu do nawrotu choroby. Natomiast nie ma dowodów, że stosowanie PEM wpływa na przeżycie całkowite. Prognozowanie opłacalności ocenianej technologii jest wysoce niepewne, również w kontekście braku różnic IS w punkcie końcowym: przeżycie całkowite.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r.</p> <p>Rekomendacja nr 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r. Prezesa AOTMiT</p> | Rak piersi (ICD-10: C50)               | <p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” - leczenie w skojarzeniu z chemioterapią miejscowo nawrotowego trójmiejscowego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math> i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Wyniki randomizowanego podwójnie zaślepionego wieloośrodkowego badania klinicznego dotyczącego ocenianej technologii wskazują na wysokie prawdopodobieństwo odniesienia istotnych korzyści przez pacjentki, a biorąc pod uwagę skalę problemu zdrowotnego jakim jest rak piersi zasadnym jest refundacja technologii, która może zredukować niekorzystne następstwa zdrowotne i społeczne tej choroby. Wnioskowanie o pogłębienie RSS wynika ze względu na znaczne obciążenie płatnika publicznego oraz konieczność osiągnięcia efektywności kosztowej</p> | <p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50)”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>W badaniu KEYNOTE-355 wykazano przewagę PEM+CHT vs PLC+CHT dla pierwszorzędowych punktów końcowych: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji oraz drugorzędowego punktu końcowego: odpowiedź na leczenie. Nie raportowano różnic istotnych statystycznie w zakresie czasu trwania odpowiedzi. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z przyjętego przez wnioskodawcę założenia w zakresie krzywych modelowania funkcji przeżycia (OS, PFS), które wpływają na wykazanie dodatkowych, nieuzasadnionych korzyści w ramieniu PEM - analogiczne zastrzeżenie zgłosił NICE 2022.</p> |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr                                                                                                                    | Rak jelita grubego (ICD-10: C18 - C20) | <p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Rekomendacja:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                                  | Wskazanie                  | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 62/2022 z dnia 4 lipca 2022 r.<br><br>Rekomendacja nr 64/2022 z dnia 4 lipca 2022 r. Prezesa AOTMiT                                           |                            | <p>programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej tj. 1143.0 Pembrolizumab i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b><br/>Głównym argumentem pozytywnej rekomendacji Rady jest wyższa skuteczność pembrolizumabu, w porównaniu ze standardowo stosowaną terapią, w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, <b>pod określonym warunkiem</b>, celem obniżenia kosztów terapii i zmniejszenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b><br/>Wyniki analizy klinicznej wskazują, że stosowanie pembrolizumabu istotnie statystycznie wydłuża przeżycie bez progresji choroby pacjentów z rakiem jelita grubego w porównaniu do stosowania terapii standardowej. Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 32,4 miesiąca wykazano znamienne przewagę PEM względem SoC w zakresie PFS. Ponadto odnotowano różnice istotne klinicznie w zakresie wpływu na jakość życia.</p>                                                         |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2022 z dnia 25 kwietnia 2022 r.<br><br>Rekomendacja nr 38/2022 z dnia 29 kwietnia 2022 r. Prezesa AOTMiT | Rak przelyku (ICD-10: C15) | <p><b>Stanowisko:</b><br/>Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przelyku (ICD-10: C15)”, na warunkach zaproponowanych przez Wnioskodawcę.</p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przelyku (ICD-10: C15)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, <b>pod warunkiem obniżenia ceny leku.</b></p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b><br/>Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany i zarejestrowany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przelyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przelykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math>. Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności przy proponowanej obecnie cenie jest zbyt wysoki i niepewny. Ze</p> | <p><b>Rekomendacja:</b><br/>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przelyku (ICD-10: C15)”, <b>pod określonym warunkiem.</b></p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b><br/>Dodanie pembrolizumabu (PEM) do chemioterapii (cisplatyna + 5-FU) istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite (OS) pacjentów z rakiem przelyku w porównaniu do stosowania samej chemioterapii (CHT). Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 22,6 miesiąca wykazano przewagę PEM względem PLC w zakresie OS. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jest rekomendowany przez najnowsze wytyczne amerykańskie (NCCN 2.2022) jako pierwsza linia leczenia u pacjentów z zaawansowanym, płaskonabłonkowym rakiem przelyku i PD-L1 CPS <math>\geq 10</math>.</p> |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                                         | Wskazanie                                         | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                      |                                                   | względu na interes publiczny, zapisy dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu, określenie czasu leczenia pacjenta oraz kryteria wyłączenia pacjenta nie mogą być utajnione i tym samym nie mogą podlegać wyłączeniu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r.</p> <p>Rekomendacja nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r. Prezesa AOTMiT</p>   | <p>Płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi</p> | <p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Głównymi argumentami przemawiającym za zasadnością refundacji pembrolizumabu w omawianym wskazaniu jest jego skuteczność kliniczna oraz zapewnienie pacjentom dostępu do dodatkowej opcji terapeutycznej. Rada zwraca uwagę na to, że proponowana nazwa programu lekowego leczenia pembrolizumabem jest tożsama z nazwą programu lekowego B.52. - „Leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi”.</p> | <p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie <b>pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka</b> polegającego na uzależnieniu wysokości urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobem medycznym i ustaleniu maksymalnego poziomu budżetu, powyżej którego koszty refundacji omawianego produktu pokrywałby wnioskodawca.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>wykazano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego zarówno dla monoterapii pembrolizumabem, jak i terapii pembrolizumabem skojarzonej z chemioterapią względem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią. Odsetek 2 letnich przeżyć był istotnie statystycznie wyższy dla omawianych interwencji. Ponadto, pod względem odsetka całkowitych odpowiedzi, odnotowano istotnie statystycznie więcej całkowitych odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2020 z dnia 28 września 2020 r.</p> <p>Rekomendacja nr 69/2020 z dnia 30 września 2020 r. Prezesa AOTMiT</p> | <p>Rak nerki (ICD-10: C64)</p>                    | <p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda, pembrolizumab, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego: Keytruda, pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go <b>pod określonym warunkiem</b>.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Zgodnie z wynikami analizy, dla PEM+AXI w porównaniu do SUN wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w populacji</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                    | Wskazanie                                | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                 |                                          | W badaniu III fazy KEYNOTE-426, w RCC jasnokomórkowym, wykazano wydłużanie przeżycia całkowitego o ok 10 miesięcy, PFS o 4 miesiące oraz większą o 23,6% obiektywną odpowiedź po PEM+AXI vs SUN. Brak znamiennej różnicy w OS i PFS w grupie o dobrym rokowaniu wskazuje na możliwość leczenia tej populacji SUN, czyli w ramach istniejącego w Polsce programu. Przemawiają za tym także lepsze OS i PFS po SUN vs nivolumab/ipilimumab. Rekomendacje 4 prestiżowych towarzystw naukowych z 2020 przemawiają za refundacją pembrolizumabu w leczeniu RCC. Popiera je także Konsultant Krajowy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | pacjentów RCC, a także w wydzielonych populacjach o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wg. Skali IMDC. 12-mies. OS było wyższe u chorych leczonych PEM+AXI (87,3%) względem leczonych SUN (71,3%) w populacji o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu oraz zbliżone w populacji ogólnej. Wykazano także, że terapia PEM+AXI jest statystycznie bardziej skuteczna od SUN w populacji ogólnej w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie oraz prawdopodobieństwa postępowania choroby. W porównaniu pośrednim PEM+AXI względem PAZ wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w populacji ogólnej. Raportowano także istotnie statystycznie większą skuteczność skojarzenia PEM+AXI w stosunku do PAZ w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie. |
| Stanowisko RP nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku<br><br>Rekomendacja Prezesa AOT-MiT nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020 roku | Niedrobnokomórkowy rak płuc (ICD-10 C34) | <b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% i < 1%.<br><b>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ . Rada zgłasza uwagę do projektu programu lekowego - wprowadzenie zapisu umożliwiającego wcześniejsze zakończenie udziału w programie w przypadku stabilizacji choroby nowotworowej. Dalszą część zażółcono. | <b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1<1% i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z uwagami w dalszej części rekomendacji.<br>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ .                                                 |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                                       | Wskazanie                                       | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                    |                                                 | <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda® (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią w subpopulacjach pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 poniżej 1% oraz w przedziale 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak jest dowodów na efektywniejsze działanie leczenia skojarzonego w subpopulacji z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math>. Analiza ekonomiczna wykazała, że (zażółcono), stosowanie pembrolizumabu (zażółcono) w grupie chorych z PD-L1 1-49%. W związku z tym faktem konieczna jest dalsze obniżenie ceny leku. Z uwagi na profil bezpieczeństwa proponowanego leczenia, wskazane jest ograniczenie możliwości stosowania ocenianej technologii w ośrodkach posiadających doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii. Rada stoi na stanowisku, iż leczenie chorób nowotworowych przy pomocy kosztownych terapii, w szczególności immunoterapii, winno podlegać okresowej ocenie pod względem efektywności klinicznej i ekonomicznej. Każdy program lekowy powinien mieć swojego koordynatora, odpowiedzialnego za okresowe naukowe podsumowanie wyników i ich publikacje.</p> | <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <math>&lt;1\%</math> i PD-L1 1-49%. Za niezasadne zaś uważa objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <math>\geq 50\%</math>. W zakresie ocenianego wskazania wybór dostępnego i refundowanego leczenia uzależniony jest od subpopulacji pacjentów względem obecności ekspresji PD-L1. Pacjenci z subpopulacji z PD-L1 <math>&lt;1\%</math> i PD-L1 1-49% mogą obecnie stosować refundowany schemat chemioterapii (PP, pemetreksed+platyna), natomiast pacjenci PD-L1 <math>\geq 50\%</math> mogą stosować wskazany schemat chemioterapii lub pembrolizumab w monoterapii. W przypadku pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <math>&lt;1\%</math> i PD-L1 1-49% analiza kliniczna, potwierdzająca skuteczność wnioskowanej terapii nad chemioterapią, uzasadnia pozytywną decyzję refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wysoki koszt terapii oraz możliwy istotny wzrost wydatków płatnika, w ocenie Prezesa Agencji niezbędne jest obniżenie kosztu leku lub zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który skutecznie zredukowałby ryzyko finansowe płatnika. Natomiast mając na uwadze fakt, że pacjenci z obecnością ekspresji PD-L1 <math>\geq 50\%</math> mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dodatkowym argumentem jest również przytoczony wcześniej wynik analizy ekonomicznej.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 r.</p> <p>Rekomendacja nr 66/2019 z dnia 7 sierpnia 2019 r. Prezesa AOTMiT</p> | Czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43) | <p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, z uwagi na istotne zastrzeżenia odnośnie proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” <b>pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka</b> opartego o wyniki zdrowotne oraz uzależnionego od wielkości obrotu.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                     | Wskazanie                                | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                  |                                          | Główne ograniczenia analizy wynikają z faktu, że badanie KEY-NOTE-054 nie dobiegło końca i brak jest wyników przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez przerzutów odległych. W tej sytuacji opieranie skuteczności leczenia na surogacie obarczone jest dużym ryzykiem popełnienia błędu. Wobec tej niepewności koszty terapii powinny być niskie. Dodatkowymi ograniczeniami są niespójności pomiędzy kryteriami kwalifikacji do badania KEYNOTE-054, a tymi ujętymi we wnioskowanym programie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Zgodnie z wynikami badania Keynote-054 stosowanie PEM w porównaniu z PLC wiązało się z istotnie statystycznie niższym o 44% ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby. Dodatkowo odnotowano niższe ryzyko wystąpienia: nawrotu miejscowego/regionalnego, przerzutów odległych, nawrotów miejscowych/regionalnych i przerzutów odległych (diagnoza obu w przeciągu 30 dni). We wszystkich odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych zwracano uwagę na korzyść uzupełniającego leczenia pembrolizumabem, w postaci istotnego wydłużenia czasu do nawrotu choroby (RFS), w porównaniu z placebo (obserwacją) oraz na akceptowalny profil bezpieczeństwa.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Stanowisko RP nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku<br><br>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 roku | Niedrobnokomórkowy rak płuc (ICD-10 C34) | <p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów leczonych we wnioskowanym programie lekowym z ekspresją PD-L1 w zakresach: <math>\geq 50\%</math>, 1-49% oraz <math>&lt; 1\%</math>, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1143.0 - pembrolizumab” i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady. Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ograniczenie refundacji wyłącznie do przypadków braku progresji choroby;</li> <li>wprowadzenie refundacji na czas określony (2 lat) z możliwością przedłużenia, pod warunkiem potwierdzenia pozytywnego efektu klinicznego programu w przeprowadzonej analizie zgromadzonych danych;</li> <li>wprowadzenie (zażółcenie).</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda® (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią u pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 w 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Dodatkowo, przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii</p> | <p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <math>&lt;1\%</math> i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <math>\geq 50\%</math>.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <math>&lt;1\%</math> i PD-L1 1-49%. Za niezasadne zaś uważa objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <math>\geq 50\%</math>. W zakresie ocenianego wskazania wybór dostępnego i refundowanego leczenia uzależniony jest od subpopulacji pacjentów względem obecności ekspresji PD-L1. Pacjenci z subpopulacji z PD-L1 <math>&lt;1\%</math> i PD-L1 1-49% mogą obecnie stosować refundowany schemat chemioterapii (PP, pemetreksed+platyna), natomiast pacjenci PD-L1 <math>\geq 50\%</math> mogą stosować wskazany schemat chemioterapii lub</p> |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                                   | Wskazanie                                    | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                |                                              | medycznej jest (zażółcone). W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku Keytruda® (pembrolizumab) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku. Należy podkreślić konieczność stałego monitorowania zakresu stosowania produktu leczniczego Keytruda®, co pozwoli osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ograniczyć możliwość jego nadużywania. Dodatkowo, z uwagi na znaczną toksyczność proponowanego leczenia, konieczne jest wprowadzenie dodatkowego zalecenia ograniczenia możliwości jego stosowania jedynie do ośrodków, które zapewniają kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów onkologicznych i mają doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | pembrolizumab w monoterapii. Mając na uwadze fakt, że pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 r.</p> <p>Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa AOTMiT</p> | Rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68) | <p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Badanie Keynote-045 wykazało skuteczność leku w omawianym wskazaniu, przy akceptowalnym poziomie tolerancji. Także najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1, m.in. pembrolizumabu, w przypadku progresji raka urotelialnego po uprzednim leczeniu związkami platyny. Rada proponuje ograniczenie programu do najwyżej 2 lat i włączenie do niego tylko pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1 wg. ECOG, z powodu braku dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym <math>\geq 2</math> (należało do niej tylko 1-2% populacji objętej badaniem Keynote-045). Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Keytruda jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w Grecji i Bułgarii.</p> | <p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Wyniki badania wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących pembrolizumab względem chemioterapii o 3 miesiące. Należy jednak zauważyć, że wyniki w ramieniu komparatora podano łącznie dla stosowanych substancji, w przypadku podgrup pacjentów stosujących poszczególne substancje, pembrolizumab nadal charakteryzuje się dłuższym przeżyciem całkowitym, jednak wynik ten nie jest istotny statystycznie (dla paklitakselu i docetakselu). Należy mieć na uwadze, ograniczenia analizy związane m.in. z koniecznością ekstrapolacji danych dot. skuteczności znacznie poza horyzont z badania klinicznego, czy też modelowaniem czasu leczenia.</p> |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                  | Wskazanie                                | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Stanowisko RP nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017 roku</p> | Niedrobnokomórkowy rak płuc (ICD-10 C34) | <p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, w ramach obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, po warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz umieszczenia w programie lekowym następującego, obligatoryjnego warunku: podawanie leku Keytruda® przez maksymalnie 2 lata z ponownym rozpatrzeniem zasadności leczenia.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> W odnalezionych wytycznych klinicznych w ramach II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zaleca się do stosowania: pemetrekseid w raku nieplaskonabłonkowym, docetaksel lub chemioterapię opartą na platynie. Najnowsze wytyczne europejskie, amerykańskie i kanadyjskie (z 2017 i 2016 r.) zalecają dodatkowo stosowanie nowych leków, takich jak: niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab (nowotwór z ekspresją PD-L1) (ESMO 2016 i 2017, NCCN 2017, ASCO 2017). W analizach wnioskodawcy, jako komparatory, uwzględniono docetaksel oraz pemetrekseid, ponieważ niwolumab i atezolizumab nie są w Polsce finansowane. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy wykazano występowanie istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy lekiem Keytruda®, a uwzględnionymi komparatorami na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, zarówno w ramach porównania bezpośredniego (badanie KEYNOTE-010), jak i w ramach porównania pośredniego pembrolizumab vs pemetrekseid. W porównaniu bezpośrednim oraz pośrednim wykazano, że terapia pembrolizumabem związana jest z wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji w porównaniu z terapią docetakselem i pemetrekseidem. Przedstawione dane dotyczące jakości życia wskazywały, że wśród cho-</p> | <p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu. Prezes Agencji podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w rekomendacji nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku, które dotyczyło objęcia refundacją produktu Keytruda® (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg), w analogicznym wskazaniu. Wyniki wykazały, że stosowanie pembrolizumabu zmniejsza ryzyko zgonu o 46% i zmniejsza ryzyko progresji o 41% w porównaniu z docetakselem we wnioskowanej populacji. Również w porównaniu z pemetrekseidem, pembrolizumab zmniejsza ryzyko zgonu o 49% zmniejsza ryzyko progresji o 40%, jednak w populacji szerszej niż wnioskowana. Mediana przeżycia w grupie stosującej pembrolizumab była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu do grupy docetakselu i wynosiła 14,9 vs 8,2 (dla medianu okresu obserwacji 13,1 miesiąca). Natomiast przeżycie wolne od progresji wyniosło 5,0 miesiąca w grupie pembrolizumabu i 4,1 miesiąca w grupie docetakselu dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 13,1 miesiąca. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka.</p> |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                                    | Wskazanie                                | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                 |                                          | rych zaobserwowano istotną statystycznie przewagę pambrolizumabu nad docetakselem w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia pacjentów.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Stanowisko RP nr 61/2017 i 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017 roku</p> | Niedrobnokomórkowy rak płuc (ICD-10 C34) | <p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej. Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> W populacji pacjentów, z randomizowanego badania klinicznego Keynote-024, z potwierdzonym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania oraz obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych stosowania pembrolizumabu wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu o 40% w porównaniu ze standardową chemioterapią. Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii powodowało także istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby w porównaniu z chemioterapią o 50%, mediana czas wolnego od przeżycia wyniosła 10,3 miesiąca dla pembrolizumabu oraz 6,0 miesięcy dla standardowej chemioterapii. Tolerancja leczenia była zadowalająca. Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii wykazało istotną statystycznie poprawę jakości życia w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego w rolach życiowych, funkcjonowania społecznego. Rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność stosowania pembrolizumabu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV z ekspresją PD-L1 w pierwszej linii leczenia (ale także bez precyzowania linii leczenia).</p> | <p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Analiza kliniczna wskazuje na możliwość zmniejszenia ryzyka zgonu o 40% i zmniejszenia ryzyka progresji o 50% u pacjentów stosujących pembrolizumab w stosunku do technologii opcjonalnej. Opisany w badaniu profil bezpieczeństwa wskazuje, że wnioskowana technologia charakteryzuje się mniejszym ryzykiem występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, w tym również tych o 3-5 stopniu nasilenia. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że na analiza kliniczna oparta jest o jedno niezaślepienie randomizowane badanie kliniczne, w którym dopuszczona była możliwość przechodzenia uczestników z ramienia komparatora do ramienia pembrolizumabu. Analiza ekonomiczna, wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie, instrument dzielenia ryzyka. Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p> |
| <p>Stanowisko RP nr 2/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr</p>                                                | Niedrobnokomórkowy rak płuc (ICD-10 C34) | <p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, w ramach istniejącej</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                        | Wskazanie                                       | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku                                                                                                  |                                                 | <p>grupy limitowej, jako leku wydawanego pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego nie drobnokomórkowego raka płuca u osób dorosłych z ekspresją PDL1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii, była przedmiotem wielośrodkowego, randomizowanego badania Keynote 010. W badaniu tym pembrolizumab porównano z chemioterapią docetaxelem, mediana przeżycia 14,9 mies. vs 8,2 mies. interpretując te wyniki, należy mieć na uwadze, że przedziały ufności dla median w obu przypadkach dla porównania bezpośredniego przeżyć całkowitych i przeżyć bez progresji zachodzą w tym badaniu na siebie. Pomimo selekcji w oparciu o ekspresję PD-L1, część chorych nie odnosi zysku w zakresie przeżyć ze stosowania pembrolizumabu.</p> | <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodność, takimi jak: skuteczność pembrolizumabu względem docetakselu oparto o 1 randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia, z kolei efektywność w porównaniu z pemetrexedem przeprowadzono metodą porównania pośredniego w oparciu o publikacje bez zaślepienia, w której nie kwalifikowano pacjentów względem ekspresji PD-L1. Wyniki analizy wykazały, że stosowanie pembrolizumabu zmniejsza ryzyko progresji o 41% w porównaniu z docetakselem we wnioskowanej populacji. Również w porównaniu z pemetrexedem pembrolizumab zmniejsza ryzyko zgonu o 49% i zmniejsza ryzyko progresji o 40%, jednak w populacji szerszej niż wnioskowana. Ponadto utrudnione jest wnioskowanie na temat wyższości pembrolizumabu w zakresie jakości życia względem docetakselu, ze względu na zestawienie wyników dla obu ramion, które odczytane zostały z wykresów. Natomiast dla porównania z pemetrexedem nie oceniono jakości życia, co uniemożliwia wnioskowanie w tym zakresie. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p> |
| <p>Stanowisko RP nr 3/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku</p> | Czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43) | <p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10: C43) w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Jednocześnie rada <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10: C43) w ramach jednego programu lekowego, obejmującego wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków biologicznych i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena</p>                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10: C43).</p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach jednego programu lekowego, który obejmował będzie wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                      | Wskazanie                                  | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                   |                                            | <p>leku powinna być obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową, a instrument dzielenia ryzyka powinien być oparty o efekty leczenia.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Brak jest badań wysokiej jakości, które oceniałyby skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w populacji chorych, która zdefiniowana jest zapisami przedmiotowego programu lekowego. Dostępne wyniki umiarkowanej jakości, nielicznych badań, o ograniczonym czasie obserwacji, nie są w pełni przekonujące. Ich rezultaty wskazują jednak na korzyści ze stosowania pembrolizumabu u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, w postaci prawdopodobnego wydłużenia przeżycia całkowitego (nie osiągnięto mediany przeżycia) i przeżycia bez progresji choroby u części chorych, choć wyniki porównawczych analiz skuteczności obarczone są wysoką niepewnością i w dużej części mają charakter pośredni. Brak jest bezpośrednich porównań dwóch dostępnych przeciwciał anty-PD-1. Stosowanie leku we wnioskowanej grupie chorych jest rekomendowane przez międzynarodowe towarzystwa naukowe.</p> | <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Porównanie pośrednie odnoszące się do I linii leczenia, wykazało skuteczność pembrolizumabu w porównaniu z dakrabazyną oraz wemurafenibem dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. Natomiast zgodnie z randomizowanym badaniem klinicznym porównującym pembrolizumab z ipilimumabem w podgrupach pacjentów dla II linii leczenia nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla wymienionych punktów końcowych. Analiza ekonomiczna, w sytuacji uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, wykazuje na kosztową efektywność wnioskowanej terapii względem większości przyjętych komparatorów. Jednakże analiza kliniczna, na której ją oparto, posiada wiele ograniczeń, które przekładają się również na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej. Dodatkowo wnioskodawca wykazał efektywność kosztową względem terapii, które były nieefektywne kosztowo, natomiast względem tańszej terapii (dakrabazyn) próg opłacalności został przekroczony, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. W związku z powyższym, mając na uwadze korzyści kliniczne jakie mogą zostać osiągnięte stosując pembrolizumab we wnioskowanym wskazaniu Prezes Agencji rekomenduje jej finansowanie. Jednakże biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej, wpływu na budżet oraz niepewność oszacowań w analizie klinicznej, uważa za zasadne aby cena wnioskowanego leku została obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową dla każdego z porównań. Dodatkowo, w związku z licznymi ograniczeniami analizy klinicznej, w celu zabezpieczenia budżetu płatnika publicznego, należałoby zapewnić instrument dzielenia ryzyka oparty o uzyskane efekty zdrowotne.</p> |
| <b>Finansowanie w ramach RDTL</b>                                                                                                 |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 14/2021 z dnia 18 stycznia 2021 r.</p> <p>Opinia nr 8/2021 z dnia 18 stycznia 2021 r. AOTMiT</p> | Mięsak wątroby (ICD-10: C49) w ramach RDTL | <p><b>Opinia:</b><br/>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 25 mg/ml, w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina), we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD-10: C49).</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><b>Opinia:</b><br/>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje negatywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina) we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                    | Wskazanie                                               | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                 |                                                         | Brak badań oceniających wnioskowaną terapię w tym wskazaniu. Odnaleziono jedynie abstrakt konferencyjny Nathenson 2020, opisujący wyniki badania II fazy. Dodatkowo, w abstrakcie Nathenson 2020 opisano jedynie wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentów z mięśniakomięśniakiem gładkokomórkowym. Ze względu na brak danych, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, a tym samym wpływu na budżet płatnika.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących stosowania skojarzenia ocenianych technologii medycznych w analizowanej populacji chorych (tj. ze złośliwym odosobnionym guzem włóknistym). W badaniu (w populacji innej niż analizowana) uzyskano prawdopodobieństwo PFS na poziomie 42% oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR): 5%. Należy jednak zauważyć, iż warunkiem skuteczności terapii było prawdopodobieństwo osiągnięcia PFS równego 60% po 12 tyg. terapii, który nie został spełniony. Ponadto analizowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktów leczniczych Halaven i Keytruda, tym samym relacja korzyści do ryzyka zastosowania takiego leczenia nie jest znana. Jednocześnie w treści zlecenia wskazano, że terapia ma charakter eksperymentu medycznego wymagającego zgody Komisji Bioetycznej.                                                                                                                     |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2020 z dnia 23 listopada 2020 r.<br><br>Opinia nr 159/2020 z dnia 27 listopada 2020 r. AOTMiT | Rak miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) w ramach RDTL     | <b>Opinia:</b><br>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny.<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Wyniki systematycznych przeglądów piśmiennictwa, dotyczących leczenia biologicznego raka urotelialnego, wskazują na skuteczność pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu, w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, rocznego przeżycia całkowitego oraz rocznego przeżycia wolnego od progresji. Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. | <b>Opinia:</b><br>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po chemioterapii pochodnymi platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Wyniki opracowań wtórnych potwierdzają skuteczność ocenianych przeciwciał monoklonalnych w analizowanym wskazaniu. W odniesieniu do skuteczności praktycznej nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy inhibitorami PD-1/L1 w zakresie mediany czasu do rozpoczęcia 3. linii leczenia lub zgonu, mediany OS oraz mediany PFS. W opinii wzięto pod uwagę również fakt, że w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2020, EAU 2020) zaleca się stosowanie pembrolizumabu jako terapię preferowaną u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny tj. w II. linii leczenia urotelialnego raka nerki. |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 312/2020 z dnia 16 listopada r.                                                                   | Chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83) w ramach RDTL | <b>Opinia:</b><br>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do tech-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Opinia:</b><br>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje negatywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                          | Wskazanie                                                                        | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Opinia nr 154/2020 z dnia 20 listopada 2020 r. AOTMiT                                                                                 |                                                                                  | <p>nologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83).</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b><br/>Jedyne dostępne badanie to Chong 2018 (od 2 lat jedynie w formie abstraktu). Spośród 12 chorych odpowiedź na leczenie uzyskano u 27% osób. Brakuje informacji o wpływie terapii na przeżycie całkowite, jak również na jakość życia. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została dotąd oceniona przez EMA. Na tym etapie leczenia nie ma dostępnego w Polsce komparatora.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b><br/>Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną odnoszących się do wnioskowanej technologii. Do analizy włączono postery konferencyjne Chong 2017 i Chong 2018 opisujące wyniki jednośrodkowego, prospektywnego badania, dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu u pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B, który uległ progresji po terapii z zastosowaniem terapii CAR-T. Badanie to przeprowadzono na niewielkiej populacji, gdzie u 11 z 12 włączonych pacjentów istniała możliwość oceny odpowiedzi na leczenie. Progresję pomimo podania pembrolizumabu zaobserwowano u 7 (64%) pacjentów. Żadne z odnalezionych wytycznych klinicznych nie wskazywało na możliwość stosowania pembrolizumabu u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL.</p>                                                                                                                                         |
| <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 299/2020 z dnia 9 listopada 2020 r.</p> <p>Opinia nr 150/2020 z dnia 10 listopada 2020 r. AOTMiT</p> | Rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby w ramach RDTL | <p><b>Opinia:</b><br/>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b><br/>Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie pembrolizumabem generuje wyższe koszty niż terapia niwolumabu. Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów (populacja z jednoczesnym występowaniem nowotworu trzustki i odbytnicy, przerzutami do wątroby o niewiadomym pochodzeniu i wysokim poziomem niestabilności mikrosatelitarnej), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.</p> | <p><b>Opinia:</b><br/>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje negatywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka 100 mg we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD10: C20, C25) – przerzuty do wątroby w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b><br/>Oceniany przypadek nie dotyczy występowania wyłącznie nowotworu odbytnicy, lecz jego współwystępowania z innym nowotworem, a choroba jest już w stadium uogólnienia (przerzuty do wątroby). Nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem dla wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z jednoczesnym występowaniem raka odbytnicy i trzustki w stadium uogólnienia. Odnaleziono jedynie niezakończone, nierandomizowane badania II fazy, które wskazują na niewielką skuteczność terapii w przypadku występowania pojedynczych nowotworów.</p> |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                          | Wskazanie                                                 | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Opinia Rady Przejrzystości nr 279/2020 z dnia 19 października 2020 r.<br><br>Opinia nr 136/2020 z dnia 19 października 2020 r. AOTMiT | Rak trzustki (ICD-10: C25.9) w ramach RDTL                | <b>Opinia:</b><br>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka, 25 mg/ml, we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9).<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Skuteczność pembrolizumabu w szerokiej grupie nowotworów, w tym z rakiem trzustki, oceniano w badaniach KEYNOTE-028 oraz KEYNOTE-158. W pierwszym z nich, grupa z gruczolakorakiem wynosiła 24%, a w drugim 22%. Ich przeżycie całkowite wynosiło odpowiednio 3,9 i 4 ms. Tylko jeden pacjent w obydwu badaniach osiągnął całkowitą remisję. Potencjalnie duże korzyści zdrowotne, a małe ryzyko. W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla wnioskowanej technologii lekowej. | <b>Opinia:</b><br>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych ze stwierdzoną ekspresją PD-L1 i niestabilnością mikrosatelitarną.<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>W badaniu KEYNOTE-028 opisano 471 pacjentów, w tym 24 z gruczolakorakiem trzustki (PDL 1+). W tej podgrupie uzyskano medianę PFS na poziomie 1,7 miesiąca oraz medianę OS na poziomie 3,9 miesiąca. Spośród chorych z gruczolakorakiem trzustki nie uzyskano ORR (wskaźnik obiektywnych odpowiedzi), choroba stabilna została stwierdzona u 6 pacjentów, natomiast u 14 doszło do progresji. Z kolei w badaniu KEYNOTE-158 w podgrupie chorych z rakiem trzustki (MSI-H/dMMR) tj. 22 z 233 pacjentów, uzyskano ORR na poziomie 18,2%, mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 13,4 miesiąca, mediana PFS: 2,1 miesiąca, a mediana OS: 4 miesiące. W grupie chorych z rakiem trzustki jeden pacjent uzyskał odpowiedź całkowitą (CR), natomiast u trzech zaobserwowano odpowiedź częściową. Ponadto na podstawie wytycznych klinicznych nie zidentyfikowano, możliwej do zastosowania w analizowanym wskazaniu, alternatywnej technologii dla ocenianego produktu leczniczego. |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 251/2020 z dnia 28 września 2020 r.<br><br>Opinia nr 123/2020 z dnia 28 września 2020 r. AOTMiT         | Rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) w ramach RDTL | <b>Opinia:</b><br>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33).<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną leku w ocenianym wskazaniu. Do analizy włączono natomiast publikację Maller 2019, stanowiącą opis przypadku 54-letniego pacjenta. Pacjent dobrze tolerował terapię i nie odczuwał skutków ubocznych. Powtórzenie bronchofiberoskopii po około                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Opinia:</b><br>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, fiolka 4 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Analiza kliniczna opiera się na jednym opisie przypadku (Maller 2019) dotyczącym dorosłego pacjenta z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym tchawicy opornym na terapię fotodynamiczną,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                            | Wskazanie                                       | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                         |                                                 | 3 miesiącach leczenia wykazało całkowitą odpowiedź guza, w tym całkowite ustąpienie zmiany obserwowanej wcześniej w okolicy środkowej tchawicy. Stwierdzono też pełną rozdzielczość wszystkich obszarów wcześniej hipermetabolicznych. Pacjent kontynuuje leczenie pembrolizumabem i nie doświadczył żadnych działań niepożądanych. Nie stwierdzono dowodów na nawrót po około 1 roku obserwacji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | radioterapię i krioterapię. Po podaniu pembrolizumabu u pacjenta odnotowano całkowitą odpowiedź guza, w tym całkowite ustąpienie zmiany obserwowanej wcześniej w okolicy środkowej tchawicy. Ponadto badania obrazowe wykazały pełną rozdzielczość wszystkich obszarów wcześniej hipermetabolicznych. Nie stwierdzono dowodów na nawrót po około 1 roku obserwacji. Pacjent nie doświadczył żadnych działań niepożądanych. Podkreślenia wymaga jednak fakt, że rak tchawicy jest chorobą rzadką i nie został ustalony standard postępowania dla tego wskazania. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dot. tego schorzenia, jednak z opinii eksperta klinicznego wynika, że możliwe jest analogiczne podejście do terapii jak w przypadku zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca, zaś w raku płuca pembrolizumab jest jedną z zalecanych technologii medycznych.                                                                                                                                                             |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 157/2020 z dnia 29 czerwca 2020 r.<br><br>Opinia nr 77/2020 z dnia 3 lipca 2020 r. AOTMiT | Gruzołowy rak płuca (ICD-10: C34) w ramach RDTL | <b>Opinia:</b><br>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu <i>EGFR</i> ani rearanżacja w genie <i>ALK</i> w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia.<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wynosi około 3400 chorych. Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii leczenia wskazanej populacji przez 3 miesiące będzie bardzo wysoki. W sytuacji, gdy u pacjenta nie zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych - nie został on poddany chemioterapii - finansowanie wnioskowanego leku ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest niezasadne. | <b>Opinia:</b><br>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu <i>EGFR</i> ani rearanżacja w genie <i>ALK</i> w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Należy zauważyć, że zastosowanie terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, może się odbyć jedynie, gdy zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, co nie zostało spełnione w populacji określonej wnioskiem. Mając na uwadze powyższe, wniosek nie spełnia wymogów ustawowych, co uniemożliwia wydanie pozytywnej opinii dla wnioskowanej technologii lekowej. |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                               | Wskazanie                                                                        | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Opinia Rady Przejrzystości nr 140/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r.<br><br>Opinia nr 64/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r. AOTMiT | Pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7) w ramach RDTL | <b>Opinia:</b><br>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD10: C85.7).<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Zgodnie z wynikami w badaniu KEYNOTE 013 obiektywną odpowiedź na leczenie ORR uzyskało u 48% pacjentów, w tym 33% osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) a 14% częściową odpowiedź na leczenie (PR), natomiast 24% stabilizację choroby (SD). W badaniu KEYNOTE 170 obiektywną odpowiedź na leczenie ORR uzyskało u 45% pacjentów, w tym 13% osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) a 32% częściową odpowiedź na leczenie (PR), natomiast 9% stabilizację choroby (SD). | <b>Opinia:</b><br>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Wyniki obu badań wskazują na efektywność kliniczną zastosowanego leczenia w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR - ang. objective response rate), 48% i 45% odpowiednio w badaniach KEYNOTE-013 i KEYNOTE-170, przeżycia wolnego od progresji - mediana 10,4 i 5,5 miesiąca odpowiednio w badaniach KEYNOTE-013 i KEYNOTE-170 oraz przeżycia całkowitego - mediana 31,4 miesiąca w badaniu KEYNOTE-013 (w badaniu KEYNOTE-170 mediana OS nie została osiągnięta). Ponadto za istotne uznano fakt, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi pembrolizumab jest wymieniany jako jedyna z możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych w przypadku opornego lub nawrotowego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B, która nie jest aktualnie w Polsce finansowana ze środków publicznych. Co więcej, powyższe wnioskowanie jest zgodne z opinią Prezesa Agencji nr 90/2019 z dnia 25 października 2019, która pozytywnie odnosiła się do finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Wobec wymienionych argumentów, zastosowanie terapii we wnioskowanej populacji w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej zostało uznane za uzasadnione. |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 124/2020 z dnia 25 maja 2020 r.                                                              | Rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach RDTL                            | <b>Opinia:</b><br>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), w III i kolejnej linii leczenia, <b>pod warunkiem</b> stosowania u pacjentów w stanie czynnościowym ECOG 0-2, bez aktywnych przerzutów do                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Opinia:</b><br>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                              | Wskazanie                                                                              | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Opinia nr 56/2020 z dnia 25 maja 2020 r. AOTMiT                                                                           |                                                                                        | ośrodkowego układu nerwowego oraz występowania ekspresji PD-L1.<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Terapia ta jest bardzo obiecująca, lecz znajduje się w początkowej fazie badań klinicznych. W badaniu KEYNOTE-028 uwzględniono 24 pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca. Mediana przeżycia ulegała wydłużeniu w grupie, która otrzymała leczenie Keytrudą (wynosiła 9,7 miesiąca, 6 miesięcy przeżyło 66% pacjentów, a 12 miesięcy 38%). U danego świadczeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie, możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne, finansowane ze środków publicznych.                                                                                                                                                           | <b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 7,7 miesiąca, a mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 2,0 miesiące. Zareportowany odsetek obiektywnej odpowiedzi wynosił 19,3%, w czym u 2 pacjentów (2,4%) odnotowano odpowiedź całkowitą, a u 14 pacjentów (16,9%) wystąpiła odpowiedź częściowa. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 2,1 miesiąca. Wnioskowanie znajduje potwierdzenie w opinii eksperta oraz w wytycznych National Comprehensive Cancer Network 2020, w których monoterapia pembrolizumabem jest wskazana jako opcja terapeutyczna w leczeniu nawrotowego drobnokomórkowego raka płuca.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020 r.<br><br>Opinia nr 7/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r. AOTMiT | Rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) w ramach RDTL | <b>Opinia:</b><br>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9).<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Stosowanie pembrolizumabu (PEM) wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego. Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie, w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą. Stosowanie pembrolizumabu skutkowało utrzymaniem dotychczasowej jakości życia, podczas gdy w grupie chemioterapii obserwowano znaczące jej pogorszenie. | <b>Opinia:</b><br>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują jako terapię pierwszego wyboru w ocenianym wskazaniu pembrolizumab. Wyniki odnalezionych badań wskazują na możliwe korzyści wynikające z zastosowania pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu. W badaniu obejmującym pacjentów z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią mediana przeżycia całkowitego wynosiła 10,3 miesiąca. W badaniach obejmujących populację pacjentów, u których nie można było zastosować chemioterapii lub nie określono wcześniejszego leczenia mediana PFS wynosiła ok. 2 miesięcy. |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 21/2020 z dnia 27 stycznia r.                                                               | Wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41) w ramach RDTL                     | <b>Opinia:</b><br>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Opinia:</b><br>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje negatywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                        | Wskazanie                                                                | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Opinia nr 10/2020 z dnia 30 stycznia 2020 r. AOTMiT                                                                                 |                                                                          | <p><b>Uzasadnienie opinii:</b></p> <p>W toku przeprowadzonego przez Agencję przeglądu systematycznego nie wyszukano żadnych doniesień spełniających kryteria włączenia w odniesieniu do leczenia pembrolizumabem (PEM) naczyniakomięsaków kości. Wskazanie, którego dotyczy wniosek, nie zawiera się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Ankietowani przez Agencję eksperci w większości (2/3) wypowiedzieli się negatywnie o relacji korzyści do ryzyka stosowania ocenianej technologii.</p>                                                                                                                                                                     | <p><b>Uzasadnienie opinii:</b></p> <p>W ramach wyszukiwania dowodów naukowych, nie odnaleziono badań, które odnosiłyby się do zastosowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, natomiast przytoczone w analizie dowody pośrednie, odnoszą się do innego wskazania niż wnioskowane. Uwzględniając powyższe, brak jest możliwości wnioskowania o skuteczności oraz bezpieczeństwie terapii we wnioskowanym wskazaniu. Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do sposobu postępowania we wnioskowanym wskazaniu. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda, brak jest odniesienia do wskazania określonego wnioskiem. Zgodnie z opiniami ekspertów, obecnie w Polsce standardem leczenia pacjentów z naczyniakomięsakami kości jest podawanie doksorubicyny w monoterapii lub skojarzeniu.</p> |
| <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 360/2019 z dnia 4 listopada 2019 r.</p> <p>Opinia nr 95/2019 z dnia 5 listopada 2019 r. AOTMiT</p> | Rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9) w ramach RDTL | <p><b>Opinia:</b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9).</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b></p> <p>W literaturze odnaleziono jeden opis przypadku dotyczący zastosowania pembrolizumabu w leczeniu raka gruczolowego o nieznanym punkcie wyjścia: Gröschel 2016. Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących potencjalnego komparatora, tj. niwolumabu. Wytyczne dotyczące NDRP (PTOK 2019, ESMO 2019, NCCN 7.2019) u pacjentów z ekspresją PDL-1 zalecają stosowanie inhibitora receptora PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) lub PD-L1 (atezolizumab).</p> | <p><b>Opinia:</b></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b></p> <p>Opis przypadku wskazuje, że terapia u danej pacjentki była skuteczna. W opisie przypadku odnotowano, że leczenie było dobrze tolerowane bez ciężkich zdarzeń niepożądanych. Mimo braku dowodów naukowych wyższej jakości, warto mieć na uwadze, że aktualnie są prowadzone rekrutacje do badań klinicznych, gdzie zastosowany miałby zostać pembrolizumab w nowotworach o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym.</p>                     |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 333/2019 z dnia 21 października 2019 r.                                                               | Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9) w ramach RDTL                       | <p><b>Opinia:</b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniach: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina; chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p><b>Opinia:</b></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                                | Wskazanie                                            | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Opinia nr 90/2019 z dnia 25 października 2019 r. AOTMiT                                                                                     |                                                      | <p><b>Uzasadnienie opinii:</b></p> <p>Bardzo ograniczone liczebnie badania nierandomizowane (obserwacyjne), sugerują możliwą skuteczność pembrolizumabu we wnioskowanej populacji. Na podstawie przeglądu wytycznych uznano, że brak jest aktywnego komparatora dla wnioskowanego pembrolizumabu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p><b>Uzasadnienie opinii:</b></p> <p>Zgodnie z wynikami badania Keynote-013 obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 41% pacjentów, w tym dwóch osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 11,3 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. Czas trwania odpowiedzi wyniósł od 2,3 miesiąca do 22,5 miesiąca, w tym u pacjentów z odpowiedzią całkowitą 2,3 oraz 20,5 miesiąca. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi pembrolizumab jest wymieniany jako jedyna z możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych w przypadku opornego/ nawrotowego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B, która nie jest w aktualnie w Polsce finansowana ze środków publicznych.</p>                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 334/2019 z dnia 21 października 2019 r.</p> <p>Opinia nr 91/2019 z dnia 23 października 2019 r. AOTMiT</p> | Glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9) w ramach RDTL | <p><b>Opinia:</b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9).</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b></p> <p>Biorąc pod uwagę dane dotyczące wnioskowanego przypadku z potwierdzonym dużym obciążeniem mutacyjnym oraz stabilizację stanu w trakcie stosowania tej terapii w ramach finansowania ze środków własnych należy uznać, że korzyści wynikające z prowadzonego leczenia wydają się oczywiste.</p> | <p><b>Opinia:</b></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b></p> <p>W ramach analiz klinicznej odnaleziono m.in. otwarte randomizowane badanie (Reardom 2018), którego wyniki wskazują na możliwe korzyści zdrowotne ze stosowania wnioskowanego schematu u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym. Niemniej jednak w badaniu stosowany był inny schemat dawkowania niż określony w zleceniu oraz nie uwzględniono pacjentów z bardzo dużym obciążeniem mutacyjnym. Mając na uwadze informację z wniosku, dotyczącą rozpoczętego już leczenia wnioskowanych schematem i uzyskaną odpowiedź na leczenie zasadne wydaje się finansowanie leków Keytruda i Avastin w ocenianym wskazaniu.</p> |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 11 marca 2019 r.                                                                               | Czerniak skóry (ICD-10: C43)                         | <p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p><b>Opinia:</b></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                  | Wskazanie                                                           | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Opinia nr 20/2019 z dnia 13 marca 2019 r. AOTMiT                                                                              |                                                                     | <b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Do chwili sporządzenia niniejszego raportu nie opublikowano wyników badania Keynote-054, dotyczących przeżycia całkowitego u chorych w III stadium choroby. W oparciu o obiecujący wpływ pembrolizumabu na przeżycie wolne od nawrotu (RFS), można przypuszczać, że lek może poprawić przeżycie całkowite w porównaniu z rutynową obserwacją. Koszt terapii jest zbliżony do leczenia niwolumabem.                                                                                                                                    | czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>W ramach analiz klinicznej odnaleziono randomizowane badanie kliniczne Keynote-054 oceniające skuteczność pembrolizumabu w porównaniu z placebo, u dorosłych pacjentów po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania. Zgodnie z wynikami badania Keynote-054 stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie statystycznie niższym o 43% ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby oraz niższym o 47% ryzykiem wystąpienia odległych przerzutów.                                                                                                                                                                                            |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 66/2018 z dnia 26 marca 2018 r.<br><br>Opinia nr 12/2018 z dnia 28 marca 2018 r. AOTMiT         | Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67.8)                | <b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.8).<br><br><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących populacji, która odpowiadałaby populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, jak również dowodów ściśle odnoszących się do ocenianego wskazania. | <b>Opinia:</b><br>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje negatywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>W ramach wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań odnoszących się bezpośrednio do wnioskowanego wskazania. Badania przedstawione w ramach analizy klinicznej dotyczą raka urotelialnego, co jest wskazaniem węższym niż wnioskowane. W raporcie Ludwig Boltzmann Institut 2017 wskazano na brak znaczących korzyści klinicznych z leczenia pembrolizumabem w odniesieniu do przeżycia całkowitego (wynik z badania KY-ENOTE-045). |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 377/2017 z dnia 20 listopada 2017 r.<br><br>Opinia nr 5/2017 z dnia 23 listopada 2017 r. AOTMiT | Rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9) | <b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9), przy zachowaniu ograniczeń obowiązujących w programie lekowym dla populacji dorosłej.<br><br><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Obecna ocena zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu                                                                            | <b>Opinia:</b><br>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.<br><br><b>Uzasadnienie opinii:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Dokumenty, nr i data wydania | Wskazanie | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |           | do technologii lekowych dotyczy zastosowania pembrolizumabu u dziecka (z wagą ok. 24 kg) ze wznową po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. W takich przypadkach - bez znalezienia skutecznego leczenia - choroba ulega dalszej progresji, co w konsekwencji prowadzi do śmierci chorego. Zgodnie z wynikami badania Keynote 001, stosowanie leku Keytruda u dorosłych po 12 miesiącach 60% z grupy, uprzednio leczonej ipilimumabem (n=89) oraz 72% pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia (n=51), pozostawało przy życiu. Po 12 mies. odnotowano 57% progresji w grupie wcześniej leczonej oraz 50% progresji w grupie bez uprzedniej terapii ipilimumabem. Z kolei zgodnie z wynikami badania KEYNOTE 002 w okresie obserwacji odnotowano 72% progresji w grupie inewencji (keytruda n=180) oraz 87% progresji w grupie kontrolnej (chemioterapia n=179). Mediana przeżycia bez progresji wyniosła odpowiednio 2,9 miesiąca (zakres 2,8 do 3,8 miesiąca) w grupie gdzie stosowano pembrolizumab w dawce 2 mg/kg oraz 2,7 miesiąca (zakres 2,5 do 2,8 miesięcy) w grupie chemioterapii. Odsetek leczonych Keytruda 2 mg/kg, u których wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie był o 17% wyższy niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii (21% vs 4%). | Odnaleziono abstrakt konferencyjny dotyczący badania odpowiadającego wnioskowanej interwencji (stosowania pembrolizumabu w populacji pediatrycznej chorych z czerniakiem) - Keynote 051. Jednakże nie zostało jeszcze ono ukończone, a w abstrakcie nie podano wyników dotyczących punktów końcowych (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odsetek odpowiedzi na leczenie) ocenianych w tym badaniu. Odnaleziono 1 randomizowane badanie przeprowadzone w populacji dorosłej, w której to wykazano, że stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią wiąże się z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji. Dodatkowo zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ogólnej oraz odpowiedzi częściowej. Nie wykazano jednak różnic istotnych statystycznie dla przeżycia całkowitego dla pembrolizumabu we wnioskowanej dawce vs chemioterapia. Wytyczne kliniczne wskazują, że schematy leczenia zaawansowanego czerniaka u dorosłych mogą zostać zaadaptowane w leczeniu pacjentów pediatrycznych. Takie samo stanowisko przedstawił w swojej Konsultat Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej. Ekspert wskazał, że tak jak w leczeniu zaawansowanego czerniaka u dorosłych, także u młodocianych możliwe jest stosowanie immunoterapii pembrolizumabem. W związku z tym można sądzić, że wyniki przedstawione dla populacji dorosłej mogą mieć odzwierciedlenie w populacji pediatrycznej. |

Tab. 20 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia raka szyjki macicy preparatami innymi niż pembrolizumab (Keytruda®).

| Dokumenty, nr i data wydania                                            | Wskazanie                                    | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                              | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Bewacyzumab (Avastin®)</b>                                           |                                              |                                                                                                                                                                                                      |                                  |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2020 z dnia 9 października 2020 r. | Zaawansowany rak szyjki macicy (ICD-10: C53) | <b>Stanowisko:</b><br>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych Avastin (bevacizumabum), w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego | <b>Rekomendacja:</b>             |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                      | Wskazanie                                                         | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rekomendacja nr 73/2020 z dnia 9 października 2020 r. Prezesa AOTMiT                                                              |                                                                   | <p>raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. <b>Rada Przejrzystości nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</b> Zdaniem Rady, instrument dzielenia ryzyka powinien być zdecydowanie pogłębiony.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Zdaniem Rady, proponowany obecnie instrument dzielenia ryzyka jest niezadowolający. Za zasadnością finansowania leku w omawianym wskazaniu przemawiają natomiast korzyści kliniczne odnotowane w badaniu GOG-240, w tym zwłaszcza zysk w zakresie przeżyć całkowitych, czasów do progresji i odsetka odpowiedzi przy porównaniu bewacyzumab + chemioterapia vs. chemioterapia. Jednocześnie, stosowanie bewacyzumabu wiązało się z istotną klinicznie toksycznością typową dla leków antyangiogennych (przetoki, nadciśnienie, powikłania zakrzepowo-zatorowe).</p> | <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)” na proponowanych warunkach.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie bewacyzumabu może wydłużać przeżycie całkowite o 3,5 miesiąca przy skojarzeniu ze schematem cisplatyna+paklitaksel w porównaniu do samej chemioterapii. W zakresie wydłużenia przeżycia bez progresji choroby, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w przypadku dodania bewacyzumabu do schematu cisplatyna+paklitaksel. W zakresie porównania ze schematem topotekan+paklitaksel nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (w zakresie analizy przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby). Ponadto wskazuje się na niekorzystny profil bezpieczeństwa terapii w porównaniu do samej chemioterapii. Wzięto także pod uwagę, że utrudnione jest wnioskowanie na temat efektywności długookresowego stosowania bewacyzumabu ze względu na brak wiarygodnych danych. Co ważne, dużą niepewnością obarczone jest także utrzymywanie się korzystnego wpływu dodania BEV do schematu chemioterapii na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji u pacjentów w okresie obserwacji dłuższym niż 2 lata.</p> |
| <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 397/2019 z dnia 9 grudnia 2019 r.</p> <p>Opinia nr 108/2019 z dnia 13 grudnia 2019 r. AOTMiT</p> | Rozsiany gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53) w ramach RDTL | <p><b>Opinia:</b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiany gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53).</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b></p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej (Rosen 2017) sugerują, że schematy zawierające bewacyzumab (Ci+Pa+B oraz Pa+T+B) wydłużają przeżycie całkowite chorych, w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu. W przedłużonej analizie przeżycia (Tewari 2017) schematy oparte na bewacyzumabie wykazywały znaczną poprawę OS w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii. Wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie rekomendują zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitaksel</p>                                                        | <p><b>Opinia:</b></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiany gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b></p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że schematy zawierające bewacyzumab tj. cisplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (Ci+Pa+B) oraz paklitaksel + topotekan + bewacyzumab (Pa+T+B) istotnie statystycznie wydłużają przeżycie całkowite chorych w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu. Według rankingu terapii schemat Ci+Pa+B uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznym (68%) w po-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                    | Wskazanie                                                                            | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                 |                                                                                      | (dopuszcza się skojarzenie bewacyzumabu także z karbokatyną i topotekenem) w przypadku rozsiańego oraz nawracającego raka szyjki macicy. Są to zalecenia silne, oparte na dowodach wysokiej jakości; są też pośrednim dowodem na przewagę korzyści zdrowotnych w stosunku do ryzyka.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | równaniu do pozostałych schematów. Zgodnie z wynikami badania GOG-0240 (Tewari 2017) w przedłużonej analizie przeżycia, schematy oparte na bewacyzumabie nadal wykazywały istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 380/2019 z dnia 25 listopada 2019 r.<br><br>Opinia nr 105/2019 z dnia 27 listopada 2019 r. AOTMiT | Rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8) w ramach RDTL                         | <b>Opinia:</b><br>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8).<br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Wyniki metaanalizy sieciowej (Rosen 2017) sugerują, że schematy zawierające bewacyzumab (Ci+Pa+B oraz Pa+T+B) wydłużają przeżycie całkowite chorych, w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu. W przedłużonej analizie przeżycia (Tewari 2017) schematy oparte na bewacyzumabie nadal wykazywały znaczną poprawę OS w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii. Wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie rekomendują zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitaksem (dopuszcza się skojarzenie bewacyzumabu także z karbokatyną i topotekenem) w przypadku zaawansowanego (stadium IV) oraz nawracającego raka szyjki macicy. Są to zalecenia silne, oparte na dowodach wysokiej jakości. | <b>Opinia:</b><br>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD10: C53.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.<br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: publikacja Rosen 2017. Dodatkowo do analizy włączono ostateczne wyniki badania rejestracyjnego GOG-0240 (Tewari 2017), opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów przeglądu Rosen 2017. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że schematy zawierające bewacyzumab tj. cisplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (Ci+Pa+B) oraz paklitaksel + topotekan + bewacyzumab (Pa+T+B) istotnie statystycznie wydłużają przeżycie całkowite chorych w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu. Według rankingu terapii schemat Ci+Pa+B uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznym (68%) w porównaniu do pozostałych schematów. |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 298/2019 z dnia 16 września 2019 r.<br><br>Opinia nr 78/2019 z dnia 20 września 2019 r. AOTMiT    | Rozsiały platynoporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53) w ramach RDTL | <b>Opinia:</b><br>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiany platynoporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53).<br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie TPB wyniosła 9,7 mies. vs 9,4 mies. Ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie badanej było o 79% mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej. Mediana PFS w grupie badanej wyniosła 7,8 mies.,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Opinia:</b><br>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiany platynoporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.<br><b>Uzasadnienie opinii:</b><br>Zgodnie z wynikami badania odnotowano istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie TPB vs w grupie non-TPB. Mediana PFS w grupie badanej wyniosła 7,8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Dokumenty, nr i data wydania                                                                                                              | Wskazanie                                    | Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                           |                                              | natomiast w grupie kontrolnej – 4,0 mies. Odsetek odpowiedzi na leczenie oceniono jedynie w grupie badanej (TPB).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | mies., natomiast w grupie kontrolnej – 4,0 mies. Odsetek odpowiedzi na leczenie oceniono jedynie w grupie TPB. Trzy pacjentki (23%) uzyskały odpowiedź całkowitą. Brak jest opcji aktywnego leczenia we wnioskowanym wskazaniu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2016 z dnia 4 lipca 2016 r.</p> <p>Rekomendacja nr 37/2016 z dnia 8 lipca 2016 Prezesa AOTMiT</p> | Zaawansowany rak szyjki macicy (ICD-10: C53) | <p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bevacizumabum), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Wyniki wskazują na statystycznie znamiennej różnicę schematu terapeutycznego w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEV) w porównaniu z komparatorami, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest czas przeżycia całkowitego (OS). Mediana czasu OS w ramieniu pacjentek leczonych terapią skojarzoną z BEV jest o 3,5 mies. większa w porównaniu z ramieniem chorych otrzymujących komparator (16,8 mies. vs 13,3 mies.). Ryzyko zgonu w grupie BEV jest statystycznie mniejsze niż w grupie nie otrzymującej ocenianej technologii. W części dostępnych rekomendacji włączenie BEV do schematu chemioterapii traktowane jest jako rekomendacja 1 kategorii lub przynajmniej wskazuje się, że wnioskowana technologia może mieć zastosowanie w odniesieniu do populacji spełniającej kryteria włączenia do badania GOG 240.</p> | <p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją</b> produktu leczniczego Avastin, Bevacizumabum, w ramach programu lekowego „leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie bewacyzumabu może wydłużać przeżycie całkowite o 3,2 miesiąca przy skojarzeniu ze schematem cisplatyna+paklitaksel w porównaniu do samej chemioterapii. Należy mieć jednak na uwadze, że nie osiągnięto różnicy w jakości życia dla ww. porównania. Ponadto wnioskowana technologia charakteryzuje się gorszym profilem bezpieczeństwa i wysoką toksycznością. Dodatkowo dla porównania terapii skojarzonej z BEV i chemioterapii opartej o schemat topotekan+paklitaksel nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic (w zakresie analizy przeżycia całkowitego). Należy także wskazać, że utrudnione jest wnioskowanie na temat efektywności długookresowego stosowania bewacyzumabu ze względu na brak wiarygodnych badań wykraczających poza okres 30 miesięcy. Co ważne, dużą niepewnością obarczone jest także utrzymywanie się korzystnego wpływu dodania BEV do schematu chemioterapii na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji u pacjentów w okresie obserwacji dłuższym niż 2 lata.</p> |

## 8.2 Porównanie klasyfikacji FIGO 2014 z FIGO 2018

W Tab. 21 przedstawiono zmiany jakie zaszły w klasyfikacji stopni zaawansowania raka szyjki macicy według FIGO z 2018 roku w porównaniu do FIGO z 2014 roku. Różnice pomiędzy klasyfikacją z 2014 roku i 2018 roku zostały zaznaczone na czerwono. W badaniu KEYNOTE-A18 kryterium włączenia do badania stanowiły stadia: IB2-IIIB z przerzutami do węzłów chłonnych oraz III-IVA niezależnie do statusu węzłów. Z kolei docelowa populacja musi wykazywać nowodiagnozowany, miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy (stopień III-IVA zgodnie z klasyfikacją FIGO z 2014 r.). Stadia te zostały oznaczone kolorem zielonym.

Tab. 21. Porównanie klasyfikacji FIGO 2014 z FIGO 2018.

| FIGO 2014 (KN-A18)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | FIGO 2018 (obowiązujące)                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i><b>Stopień I: Nowotwór ściśle ograniczony do szyjki macicy (zajęcie trzonu macicy należy pominąć)</b></i>                                                                                                                                                                                                                                        | <i><b>Stopień I: Nowotwór ściśle ograniczony do szyjki macicy (zajęcie trzonu macicy należy pominąć)</b></i>                                                                                                                              |
| IA: rak inwazyjny zidentyfikowany tylko mikroskopowo. (Wszystkie zmiany makroskopowe, nawet z powierzchniową inwazją, są nowotworami w stadium IB.) Inwazja jest ograniczona do zmierzonej inwazji podścieliska o maksymalnej głębokości 5 mm i <b>nie większej niż 7 mm</b>                                                                        | IA: inwazyjny rak szyjki macicy, który może być rozpoznany tylko pod mikroskopem z maksymalną głębokością naciekania podścieliska < 5 mm                                                                                                  |
| IA1: inwazja podścieliska < 3 mm głębokości i <b>≤ 7 mm szerokości</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              | IA1: głębokość inwazji podścieliska < 3 mm                                                                                                                                                                                                |
| IA2: inwazja podścieliska ≥ 3 mm i < 5 mm głębokości i <b>≤ 7 mm szerokości</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     | IA2: głębokość inwazji podścieliska ≥ 3 mm i < 5 mm                                                                                                                                                                                       |
| IB: zmiany kliniczne ograniczone do szyjki macicy lub zmiany przedkliniczne większe niż stadium IA                                                                                                                                                                                                                                                  | IB: inwazyjny rak szyjki macicy z głębokością naciekania podścieliska ≥ 5 mm, zmiana ograniczona do szyjki macicy                                                                                                                         |
| IB1: zmiany kliniczne nie większe niż 4 cm.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>IB1: głębokość inwazji podścieliska ≥ 5 mm i największy wymiar zmiany &lt; 2 cm</b>                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>IB2: inwazyjny rak szyjki macicy i największy wymiar zmiany ≥ 2 i &lt; 4 cm</b>                                                                                                                                                        |
| IB2: zmiany kliniczne o rozmiarze > 4 cm.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>IB3: inwazyjny rak szyjki macicy i największy wymiar zmiany ≥ 4 cm</b>                                                                                                                                                                 |
| <i><b>Stopień II: Rak rozprzestrzenił się poza macicę, ale nie rozprzestrzenił się na ścianę miednicy ani do 1/3 dolnej części pochwy</b></i>                                                                                                                                                                                                       | <i><b>Stopień II: Nacieki nowotworowy wychodzi poza macicę, ale nie obejmuje 1/3 dolnej części pochwy oraz ścian miednicy</b></i>                                                                                                         |
| IIA: zaangażowanie do 2/3 górnej części pochwy, brak widocznego zaangażowania przymacicowego                                                                                                                                                                                                                                                        | IIA: nowotwór ograniczony do 2/3 górnej części pochwy bez zajęcia przymacicz                                                                                                                                                              |
| IIA1: klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | IIA1: największy wymiar zmiany < 4 cm                                                                                                                                                                                                     |
| IIA2: klinicznie widoczna zmiana > 4 cm                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | IIA2: największy wymiar zmiany ≥ 4 cm                                                                                                                                                                                                     |
| IIB: zaangażowanie przymacicza, ale nie na ścianie bocznej miednicy                                                                                                                                                                                                                                                                                 | IIB: nowotwór nacieka przymacicza, ale nie dochodzi do ścian miednicy                                                                                                                                                                     |
| <i><b>Stopień III: Rak rozprzestrzenił się na ścianę boczną miednicy. Brak wolnej od nowotworu przestrzeni między guzem a ścianą boczną miednicy. Guz obejmuje dolną 1/3 część pochwy. Należy uwzględnić wszystkie przypadki wodonercza lub nieczynnej nerki, z wyjątkiem sytuacji w których wiadomo, że są spowodowane innymi przyczynami.</b></i> | <i><b>Stopień III: Nacieki nowotworowy obejmuje 1/3 dolną część pochwy i/lub przymacicza aż do kości miednicy i/lub wodonercze bądź nerka niewydzielająca moczu i/lub przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych/okołoaaortalnych.</b></i> |
| IIIA: zaangażowanie dolnej części pochwy, ale brak rozszerzenia na ścianę boczną miednicy                                                                                                                                                                                                                                                           | IIIA: nacieki obejmują 1/3 dolną część pochwy, ale nie dochodzi do kości miednicy                                                                                                                                                         |
| IIIB: rozszerzenie na ścianę boczną miednicy lub wodonercze/nieczynna nerka                                                                                                                                                                                                                                                                         | IIIB: nacieki dochodzą do ścian miednicy i/lub wodonercze bądź nerka niewydzielająca                                                                                                                                                      |

Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy – analiza problemu decyzyjnego

| FIGO 2014 (KN-A18)                                                                                                                                                                                                         | FIGO 2018 (obowiązujące)                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                            | IIIC: przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych i/lub okołoaortalnych*                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                            | IIIC1: zajęcie tylko węzłów chłonnych miedniczych                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                            | IIIC2: zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych                                                                                      |
| <i>Stopień IV: Nowotwór rozprzestrzenił się poza miednicę właściwą lub zajął błonę śluzową pęcherza moczowego i/lub odbytnicy</i>                                                                                          | <i>Stopień IV: Nowotwór wychodzi poza miednicę lub (potwierdzony biopsją) nacieka błonę śluzową pęcherza moczowego lub odbytnicy</i> |
| IVA: rozprzestrzenianie się na sąsiednie narządy miednicy                                                                                                                                                                  | IVA: nacieka pęcherza moczowego i/lub odbytnicy                                                                                      |
| IVB: przerzuty odległe                                                                                                                                                                                                     | IVB: przerzuty odległe                                                                                                               |
| * Przy określaniu stopnia IIIC należy odnotować jaką metodą została użyta – r (badania obrazowe) lub p (badanie histopatologiczne/cytopatologiczne). W przypadku wątpliwości należy rozpoznać niższy stopień zaawansowania |                                                                                                                                      |

## Spis rycin

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Ryc. 1 Schemat anatomiczny żeńskich narządów płciowych wraz z miejscem rozwoju raka szyjki macicy (Cleveland Clinic). .....      | 10 |
| Ryc. 2 Schemat rozwoju raka szyjki macicy, od momentu zakażenia wirusem HPV do stwierdzenia inwazyjnej postaci raka (PZH). ..... | 12 |
| Ryc. 3 Struktura zgonów na nowotwory u kobiet w Polsce w 2022 roku (KRN raport). .....                                           | 16 |
| Ryc. 4 Liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy w Polsce w latach 2000 - 2022 (KRN raport). .....                               | 17 |
| Ryc. 5 Szacowana śmiertelność na raka szyjki macicy według kraju w 2022 roku (ECIS 2024). .....                                  | 17 |
| Ryc. 6 Chorobowość 5-letnia na nowotwory wśród kobiet w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2024). .....                                | 19 |
| Ryc. 7 Struktura zachorowań na nowotwory u kobiet w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2024). .....                                    | 20 |
| Ryc. 8 Liczba zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce w latach 2000 - 2022 (KRN raport). .....                                 | 20 |
| Ryc. 9. Szacowana zachorowalność na raka szyjki macicy według kraju w 2022 roku (ECIS 2024). .....                               | 21 |

## Spis tabel

|                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tab. 1 Klasyfikacja zaawansowania raka szyjki macicy - klasyfikacja <i>Federation of Gynecology and Obstetrics</i> (Bhatla 2019). ....                          | 14 |
| Tab. 2. Szacowana śmiertelność na raka szyjki macicy według kraju w 2022 roku (ECIS 2024).....                                                                  | 18 |
| Tab. 3 Chorobowość 5-letnia na raka szyjki macicy na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).....                                                                   | 19 |
| Tab. 4 Zapadalność na raka szyjki macicy na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2024). ....                                                                           | 21 |
| Tab. 5. Szacowana zachorowalność na raka szyjki macicy według kraju w 2022 roku (ECIS 2024).....                                                                | 22 |
| Tab. 6. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka szyjki macicy.....                                                                            | 25 |
| Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu rak szyjki macicy. ....                                                                    | 32 |
| Tab. 8. Ocena ESMO-MCBS dla terapii przeciwnowotworowych stosowanych w leczeniu raka szyjki macicy (ESMO-MCBS). ....                                            | 33 |
| Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....                                                                                            | 34 |
| Tab. 10. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem*.....                                                                            | 38 |
| Tab. 11 Szczegółowe informacje dotyczące finansowania pembrolizumabu w Polsce (Obwieszczenie MZ 2024). ....                                                     | 44 |
| Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania. ....                                                                                                                  | 44 |
| Tab. 13. Wnioskowane wskazanie.....                                                                                                                             | 44 |
| Tab. 14. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii pembrolizumabem (Keytruda®) w leczeniu raka szyjki macicy.....            | 48 |
| Tab. 15. Rekomendacje zagranicznych Agencji HTA dla pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy.....                                            | 49 |
| Tab. 16. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu raka szyjki macicy (Obwieszczenie MZ 2024). ....                                                             | 51 |
| Tab. 17 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016. ....                           | 62 |
| Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.....                                                                                                              | 63 |
| Tab. 19 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania pembrolizumabu (Keytruda®).....                                       | 65 |
| Tab. 20 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia raka szyjki macicy preparatami innymi niż pembrolizumab (Keytruda®). .... | 89 |
| Tab. 21. Porównanie klasyfikacji FIGO 2014 z FIGO 2018. ....                                                                                                    | 93 |

## Piśmiennictwo

- ACI 2019** ACI Gynaecological Oncology Network - Gynaecological cancer: A guide to clinical practice in NSW, V1; ACI\_0161, June 2019.
- ACS 2020** American Cancer Society. Risk Factors for Cervical Cancer. Last Revised: January 3, 2020. <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html> [dostęp: 21.11.2024]
- AK 2024** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy. Warszawa 2024
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- ASCO 2022** Pang S., Murphy M., Markham M. Current Management of Locally Advanced and Metastatic Cervical Cancer in the United States. JCO Oncology Practice, Volume 18, Issue 6, 2022, <https://doi.org/10.1200/OP.21.00795>
- BGCS 2021** Reed N., Balega J., Barwick T., et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) cervical cancer guidelines: Recommendations for practice. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 256 (2021) 433-465, <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.08.020>.
- Bhatla 2018** Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. FIGO cancer report 2018 - Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet. 2018;143(Suppl 2):22-36.
- Bhatla 2019** Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2019 Apr;145(1):129-135.
- Blecharz** Blecharz P. Aktualizacja Szymański P. Rak szyjki macicy: przyczyny, objawy, leczenie i szczepienie. <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/99295,rak-szyjki-macicy> [dostęp: 31.10.2024]
- Bodurka-Bevers 2000** Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bevers MW, Lucas KR, Wharton JT. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. Gynecol Oncol. 2000 Aug;78(2):187-93.
- ChPL Keytruda®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. [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: 08.11.2024]
- Cleveland Clinic** Cleveland Clinic. Cervical Cancer. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/12216-cervical-cancer> [dostęp: 08.11.2024]
- Coutinho 2024** Coutinho F., Gokhale M., Doran C., et al. Characteristics, treatment patterns, and outcomes in patients with high-risk locally advanced cervical cancer. Cancer Treatment and Research Communications 39 (2024) 100800, <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2024.100800>
- de Foucher 2019** de Foucher T, Bendifallah S, Ouldamer L, et al. Patterns of recurrence and prognosis in locally advanced FIGO stage IB2 to IIB cervical cancer: retrospective multicentre study from the FRANCOGYN Group. Eur J Surg Oncol. 2019;45:659-665.
- ECIS 2024** [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$0-0\\$1-All\\$2-All\\$4-2\\$3-30\\$6-0,85\\$5-2022,2022\\$7-7\\$CEstByCountry\\$X0\\_8-3\\$X0\\_19-AE27\\$X0\\_20-No\\$CEstBySexByCountry\\$X1\\_8-3\\$X1\\_19-AE27\\$X1\\_-1-1\\$CEstByIndiByCountry\\$X2\\_8-3\\$X2\\_19-AE27\\$X2\\_20-No\\$CEstRelative\\$X3\\_8-3\\$X3\\_9-AE27\\$X3\\_19-AE27\\$CEstByCountryTable\\$X4\\_19-AE27](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-All$2-All$4-2$3-30$6-0,85$5-2022,2022$7-7$CEstByCountry$X0_8-3$X0_19-AE27$X0_20-No$CEstBySexByCountry$X1_8-3$X1_19-AE27$X1_-1-1$CEstByIndiByCountry$X2_8-3$X2_19-AE27$X2_20-No$CEstRelative$X3_8-3$X3_9-AE27$X3_19-AE27$CEstByCountryTable$X4_19-AE27) [dostęp: 27.11.2024]
- Elit 2010** Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devries-Aboud MC, Fung-Kee-Fung M; members of the Gynecology Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. Curr Oncol. 2010 Jun;17(3):65-9.
- EMA 2024** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Keytruda. 19 September 2024. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0145-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0145-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [dostęp: 08.11.2024]

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ESGO/ESTRO/ESP 2023</b>                 | Cibula D., Raspollini M., Planchamp F., et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023*. Int J Gynecol Cancer 2023;33:649-666. doi:10.1136/ijgc-2023-004429                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>ESMO 2017</b>                           | Marth C, Landoni F, Mahner S et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv72-iv83.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>ESMO-MCBS</b>                           | <a href="https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumors/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5Bsearch-Text%5D=&amp;mcbs_score_cards_form%5Btumour-type%5D=5&amp;mcbs_score_cards_form%5Btumour-sub-type%5D=Cervical+Cancer">https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumors/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5Bsearch-Text%5D=&amp;mcbs_score_cards_form%5Btumour-type%5D=5&amp;mcbs_score_cards_form%5Btumour-sub-type%5D=Cervical+Cancer</a> [dostęp: 02.12.2024]                                                                                                                                                                                  |
| <b>Friedlander 2002</b>                    | Friedlander M, Grogan M; U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. Oncologist. 2002;7(4):342-7. Erratum in: Oncologist. 2004;9(2):240. PMID: 12185296.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>GLOBOCAN 2024</b>                       | Global Cancer Observatory. Cancer Today. <a href="https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&amp;group_populations=0">https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&amp;group_populations=0</a> [dostęp: 31.10.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Kornafel 2011</b>                       | Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Nowotwory szyjki macicy. <a href="https://cmkp.edu.pl/eu/css_bart/dok_eu/Nowotwory%20szyjki%20macicy.pdf">https://cmkp.edu.pl/eu/css_bart/dok_eu/Nowotwory%20szyjki%20macicy.pdf</a> [dostęp: 21.11.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>KRN baza wiedzy</b>                     | Krajowy Rejestr Nowotworów. Baza wiedzy. Nowotwór szyjki macicy. <a href="https://onkologia.org.pl/pl/nawotwor-szyjki-macicy-czym-jest">https://onkologia.org.pl/pl/nawotwor-szyjki-macicy-czym-jest</a> [dostęp: 31.10.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>KRN raport</b>                          | Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. <a href="https://onkologia.org.pl/pl/raporty">https://onkologia.org.pl/pl/raporty</a> [dostęp: 21.11.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Moreira 2020</b>                        | Moreira ASL, Cunha TM, Esteves S. Cervical cancer recurrence - can we predict the type of recurrence? Diagn Interv Radiol. 2020 Sep;26(5):403-410.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>MSKCiPZ 2008</b>                        | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Re wizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, WORLD Health Organization. <a href="https://cez.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf">https://cez.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf</a> [dostęp: 21.11.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>MZ</b>                                  | Ministerstwo Zdrowia. Program profilaktyki raka szyjki macicy (cytologia). <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-profilaktyki-raka-szyjki-macicy-cytologia-">https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-profilaktyki-raka-szyjki-macicy-cytologia-</a> [dostęp: 08.11.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>NCCN 2024</b>                           | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer. Version 4.2024 – September 24, 2024. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf</a> [dostęp: 06.11.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>NCI 2024</b>                            | <a href="https://www.cancer.gov/types/cervical/treatment">https://www.cancer.gov/types/cervical/treatment</a> [dostęp: 06.11.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>NICE 2024</b>                           | <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11215">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11215</a> [dostęp: 05.11.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Obwieszczenie MZ 2024</b>               | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r</a> [dostęp: 08.11.2024] |
| <b>Onkologiczne Centrum Kryzysowe 2024</b> | <a href="https://centrumkryzysowe.org.pl/rak-szyjki-macicy/jak-wyglada-leczenie-raka-szyjki-macicy/">https://centrumkryzysowe.org.pl/rak-szyjki-macicy/jak-wyglada-leczenie-raka-szyjki-macicy/</a> [dostęp: 27.11.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Onkonet</b>                             | Dla lekarzy. Rak szyjki macicy - opracowanie dla lekarzy. Aktualizacja w 2021 roku. <a href="https://www.onkonet.pl/dl_nnr_rakszyjki-macicy.php">https://www.onkonet.pl/dl_nnr_rakszyjki-macicy.php</a> [dostęp: 31.10.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Piątek 2019</b>            | Piątek Sz, Bidziński M, Panek G i wsp. Rak szyjki macicy – ocena zaawansowania choroby według kryteriów FIGO 2018. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2019;4(4):149-154.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Piątek 2019</b>            | Piątek S., Bidziński M., Wielgoś M., Sobiczewski P. Rak szyjki macicy – ocena zaawansowania choroby według kryteriów FIGO 2018. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2019, tom 4, nr 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>PTG 2011-2015</b>          | Nowak-Markowitz E, Basta A, Kotarski J i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>PTG 2015</b>               | Nowak-Markwitz E., Basta A., Kotarski J., et al. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy. Ginekol Pol. 2015, 86, 712-714                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>PTGO 2024</b>              | Sznurkowski J., Bodnar L., Szyłberg Ł. The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cervical Cancer (v2024.0). J. Clin. Med. 2024, 13, 4351. <a href="https://doi.org/10.3390/jcm13154351">https://doi.org/10.3390/jcm13154351</a>                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>PTOK 2013</b>              | Mądry R, Kornafel J. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory kobiecego układu płciowego. 2013 rok.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>PZH</b>                    | Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Państwowy Instytut Badawczy. Europejski Tydzień Profilaktyki Raka Szyjki Macicy 2023. Opublikowano w dniu: 17 stycznia 2023. <a href="https://szczepienia.pzh.gov.pl/europejski-tydzien-profilaktyki-raka-szyjki-macicy-2023/">https://szczepienia.pzh.gov.pl/europejski-tydzien-profilaktyki-raka-szyjki-macicy-2023/</a> [dostęp: 08.11.2024]                                                                                                                                                                       |
| <b>PZHa</b>                   | Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Państwowy Instytut Badawczy. Dla lekarzy. Szczepienia HPV. O wirusie HPV i chorobach jakie wywołuje. <a href="https://szczepienia.pzh.gov.pl/dla-lekarzy/szczepienia-hpv/o-wirusie-hpv-i-chorobach/">https://szczepienia.pzh.gov.pl/dla-lekarzy/szczepienia-hpv/o-wirusie-hpv-i-chorobach/</a> [dostęp: 08.11.2024]                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Rozporządzenie MZ 2023</b> | Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <a href="https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345">https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345</a> [dostęp: 21.11.2024] |
| <b>Schieda 2014</b>           | Schieda N, Malone SC, Dandan OA, Ramchandani P, Siegelman ES. Multi-modality organ-based approach to expected imaging findings, complications and recurrent tumor in the genitourinary tract after radiotherapy. Insights Imaging. 2014;5:25-40.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>SEER</b>                   | The Surveillance, Epidemiology, and End Results. Cancer Stat Facts: Cervical Cancer. <a href="https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html">https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html</a> [dostęp: 31.10.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>SGO 2023</b>               | Girda E., Randall L., Chino F., et al. Cervical cancer treatment update: A Society of Gynecologic Oncology clinical practice statement. Gynecologic Oncology 179 (2023) 115-122, <a href="https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.10.017">https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.10.017</a>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Tewari 2017</b>            | Tewari KS, Sill MW, Penson RT et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet. 2017 Oct 7;390(10103):1654-1663.                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Urovita 2024</b>           | <a href="https://www.urovita.pl/histerektomia/">https://www.urovita.pl/histerektomia/</a> [dostęp: 27.11.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Zwrotnik raka</b>          | Zwrotnikraka.pl. Portal onkologiczny. Diagnoza systemu leczenia raka szyjki macicy w Polsce - raport PTGO. <a href="https://www.zwrotnikraka.pl/raport-ptgo-diagnoza-systemu-leczenia-raka-szyjki-macicy-w-polsce/">https://www.zwrotnikraka.pl/raport-ptgo-diagnoza-systemu-leczenia-raka-szyjki-macicy-w-polsce/</a> [dostęp: 08.11.2024]                                                                                                                                                                                                                  |